Über Di- und Tri-amine als Gifte für Protozoen und Bakterien.

DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Hansischen Universität zu Hamburg

vorgelegt von

RUDOLF MEISSNER
aus Erfurt

Hamburg 1939

Genehmigt von
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Hansischen Universität zu Hamburg
auf Antrag von Herrn Prof. Dr. H. H. Schlubach.

Hamburg, den 17. Dezember 1938.

Prof. Dr. Raethjen, Dekan.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Druck: Hansischer Gilden-Verlag, Hamburg 11, Admiralitätstraße 33/36

Meiner lieben Braut!

Diese Arbeit wurde im Chemischen Staatsinstitut der Hansischen Universität auf Anregung und unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Karl Kindler ausgeführt.

Meinem sehr verehrten Lehrer Herrn Prof. Dr. Karl Kindler danke ich für das rege Interesse und die wertvollen Ratschläge, die er meiner Arbeit zuteil werden ließ.

Hamburg, im Oktober 1938.

Rudolf Meissner.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548128_0258

ALLGEMEINER TEIL.

Die Beziehungen zwischen dem chemischen Bau von Monoaminen und ihrer Giftigkeit für Bakterien und Protozoen sind von K. Kindler[1] in seinen Arbeiten „Über Amine in ihrer Bedeutung für die Chemotherapie" untersucht worden. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

Die Monoamine sind in der Regel um so giftiger, je schwerer sie selbst oder ihre Chlorhydrate sich in Wasser lösen und je schwächer basisch die zu den freien Aminen gehörigen Ammoniumbasen sind.

Diese Tatsache erschwert die Verwendung der Monoamine beim Warmblüter. Denn sein Blut ist schwach alkalisch. Daher müssen in ihm die stark wirkenden Monoamine wegen ihrer schwachen Basizität und ihrer geringen Löslichkeit aus den Salzen ausgefällt werden.

Nun sind, bei gleicher Zahl von C-Atomen, die Di- und Triamine stärker basisch als die Monoamine und auch leichter löslich in Wasser. Ich versuchte daher in der vorliegenden Arbeit, solche Di- und Triamine aufzubauen, die für Bakterien und Protozoen stark giftig sind und die aus den Lösungen ihrer Salze durch schwach alkalische Stoffe wie Bikarbonat nicht abgeschieden werden.

Es gibt bereits eine Reihe von Di- und Triaminen, die für Bakterien und Protozoen stark giftig sind. Das bekannteste und wichtigste Diamin ist das Chinin, das in vielfacher Weise umgeformt worden ist. Es hat viel geleistet im Kampfe gegen die Grippe und besonders im Kampfe gegen die Malaria. Bei der Bekämpfung der Malaria weist es einige Schwächen auf: Bei einer monatelangen Chininkur, die in den meisten Fällen notwendig ist, zeigt es oft recht unangenehme Nebenerscheinungen. Ferner tötet es die geschlechtlichen Formen der Malariaparasiten, die sogenannten Gameten, nicht oder nur teilweise ab. Gerade sie sind aber für die Weiterverbreitung der Malaria durch Stechmücken verantwortlich zu machen. So kann ein Malariakranker, trotzdem er eine monatelange Chininkur hinter sich hat, ein Herd für die Ansteckung seiner Umgebung werden.

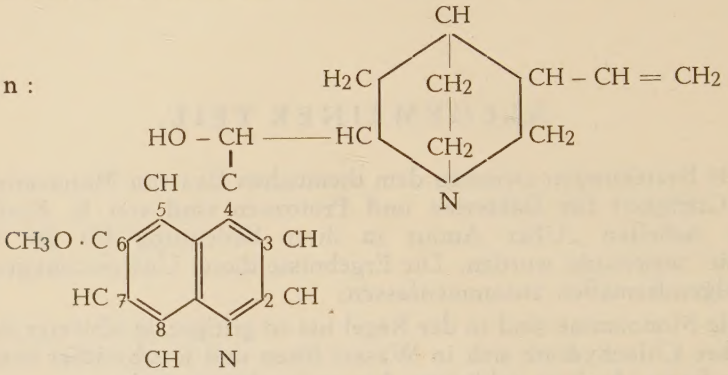
Die Schwächen des Chinins haben zu Versuchen geführt, Polyamine aufzubauen, die keine schädlichen Nebenwirkungen zeigen, und die imstande sind, die Gameten vollkommen abzutöten. Dieses Ziel ist auf zwei Wegen angestrebt worden. Der erste geht vom Chinin selbst aus. Bei

[1] K. Kindler: Arch. **272**, 811 (1934); **276**, 109 (1938).

ihm wird dieses Alkaloid unter Erhaltung seiner beiden Aminogruppen auf die verschiedenste Weise umgeformt. Bei der Beschreitung des zweiten Weges werden hochmolekulare und stark basische Polyamine rein synthetisch aufgebaut.

Die Veredelungsversuche des Chinins, dem das nachstehende Formelbild zukommt, haben zu folgenden Erkenntnissen geführt:

Chinin:



Ersetzt man die Methylgruppe des Chinins durch größere Kohlenwasserstoffreste, so gelangt man zu Stoffen, die wesentlich stärker bakterizid wirken als das Chinin. Ihre Wirkung steigt an mit der Größe des Kohlenwasserstoffrestes und erreicht ihr Maximum beim Vorliegen des Iso-octylrestes.

Die Stärke der Wirkung des Chinins auf die Erreger der Malaria wird nur von wenigen seiner Umformungsprodukte übertroffen. Bei der menschlichen Malaria wirken nur das Dihydrochinin, das 5-Amino-hydrochinin und das Chinäthylin besser als das Chinin. Im Chinäthylin liegt der Äthyläther des Cupreins vor.

Bei Vogelmalaria wirken ähnlich stark oder etwas schwächer als Chinin das Hydrochlorchinin, Hydrojodchinin, das Chininbromid, das Dehydrochinin und einige Ester des Chitenins. Viel schwächer als Chinin wirken Produkte, in denen die Methoxygruppe fehlt, wie das Cinchonin, oder in denen die Methoxygruppe des Hydrochinins durch die Hydroxylgruppe ersetzt ist (Hydrocuprein).

Unwirksam schließlich sind solche Umwandlungsprodukte, die Gruppen enthalten, die die Basizität oder die Löslichkeit in Wasser stark herabsetzen. Das ist beispielsweise der Fall beim Chitenin, Chininchlorid, Acetyl-hydrochinin, Desoxychinin, Chinen und Chininon.

Die Erfahrungen, die an den Umformungsprodukten des Chinins gesammelt worden sind, berechtigen zu der Annahme, daß vor allem solche Diamine in vivo gegenüber den Malariaerregern wirksam sind, die sowohl stark basisch als auch verhältnismäßig leicht löslich in Wasser sind. Ferner dürfte für die Wirksamkeit auch eine gewisse Löslichkeit in Lipoiden wichtig sein. Denn, wie Kindler gezeigt hat, sind viele Amine für Protozoen um so stärker giftig, je größer die in diesen Aminen vorliegenden Kohlenwasserstoffreste sind. Mit der Größe dieser Reste nimmt aber die Löslichkeit in Lipoiden zu.

Auf Grund dieser Überlegungen bereitete ich zunächst eine Reihe hochmolekularer Monoamine. Von diesen wandelte ich diejenigen in Diamine um, die in vitro auf Protozoen (Paramäcien) stark wirksam waren. Hierbei ersetzte ich ein Aminowasserstoffatom durch den Diäthylaminoäthylrest. Diesen Rest wählte ich, weil seine Einführung sich relativ leicht bewerkstelligen läßt und weil sich die Diäthylaminogruppe beim Aufbau von Chinin-ähnlichen Stoffen gut bewährt hat.

Die meisten der von mir aufgebauten Monoamine waren primärer, nur 4 waren sekundärer Natur. Um Wiederholungen zu vermeiden, sind im allgemeinen Teil die Formeln der Amine nur einmal und zwar in den Tabellen angeführt. Im Text findet sich stets angegeben, in welcher Tabelle und unter welcher Nummer das jeweilige Amin formuliert ist.

Bei der Bereitung von zwei sekundären Aminen ging ich aus von dem sehr leicht zugänglichen Cyclohexylamin. Es wurde einmal mit Anisaldehyd und das andere Mal mit Citral zu Schiffschen Basen umgesetzt. Diese wurden ohne vorherige Reinigung zu den entsprechenden sekundären Aminen (s. Tab. II, 13, 14) hydriert. Ferner hydrierte ich die Schiffsche Base, die durch Kondensation von Zimtaldehyd mit α,γ-Diphenylpropylamin gewonnen wurde (s. Tab. II, 16). Dabei lagerte ich Wasserstoff sowohl an die C≡N- als auch an die C=C-Doppelbindung an. Schließlich bereitete ich ein hochmolekulares sekundäres Amin dadurch, daß ich im β-(Phenylpropyl)-β-phenyläthylamin ein Wasserstoffatom der primären Aminogruppe durch den Methylrest ersetzte (s. Tab. II, 15).

Hierbei nahm ich Abstand von der direkten Einwirkung des Methyljodids bzw. des Dimethylsulfats auf das β-(Phenylpropyl)-β-phenyl-äthylamin. Denn es war sehr wahrscheinlich, daß dabei dieses Amin, ähnlich wie andere Derivate des Phenyläthylamins, nur zum Teil in die gewünschte Monomethylverbindung umgewandelt wurde, und daß sich als Nebenprodukte beträchtliche Mengen der zugehörigen Dimethylverbindung und das Salz der quartären Ammoniumbase bilden würden. Der Verlauf dieser Nebenreaktion läßt sich vermeiden, wenn man in Anlehnung an die Vorschrift, die Kindler und Peschke für die Darstellung des N-Methyl-homopiperonylamins gegeben haben, Dimethylsulfat auf die Benzalverbindung des primären Amins einwirken läßt. Dabei lagert sich das Sulfat zunächst an die Benzalverbindung an. Behandelt man dieses Additionsprodukt mit wäßrigem Alkohol, so erhält man in guter Ausbeute das Salz des gewünschten sekundären Amins.

An primären Aminen bereitete ich zunächst α,γ-Diaryl-propylamine. Dabei ging ich zuerst vom Acetophenon aus. Seine Kondensation mit Benzaldehyd führt bekanntlich mit gutem Erfolg zum (β-Phenyl-vinyl)-phenyl-keton (Benzal-acetophenon). Dieses Keton läßt sich zu keinem einheitlichen Oxim umsetzen. Denn es bildet sich hierbei, wie schon F. Henrich[2] gezeigt hat, ein Gemisch der syn- und anti-Form des Oxims. Außerdem hat das Hydroxylamin, wie schon C. Harries[3] und Th. Posner[4] gefunden haben, eine große Neigung, sich an solche C=C-Doppelbindungen anzulagern, die einer C=O-Gruppe benachbart sind.

---

[2] F. Henrich: A **351**, 180 (1907).
[3] C. Harries und F. Lehmann: B **30** I, 230 (1897).
[4] Th. Posner: B **36**, IV, 4305 (1903).

Ganz anders als das (β-Phenyl-vinyl)-phenyl-keton verhielt sich das (β-Phenyl-äthyl)-phenyl-keton. Es konnte bequem und mit gutem Erfolg in sein Oxim umgewandelt werden. Das was auch der Fall bei solchen Derivaten dieses Ketons, die in den aromatischen Resten als Substituenten Alkoxygruppen trugen. Solche Ketone wurden, ähnlich wie das (β-Phenyl-äthyl)-phenyl-keton, durch partielle Hydrierung der entsprechenden ungesättigten Ketone erhalten. Dabei zeigte sich, daß man das kolloide Palladium, das F. Straus[5] für die Hydrierung des Benzal-acetophenons empfiehlt, und dessen quantitative Entfernung aus dem Reaktionsprodukt mitunter schwierig ist, mit Vorteil durch Palladium-mohr ersetzen kann.

Dieser Katalysator bewährt sich auch, wie ich weiter fand, bei der Hydrierung der aus den Ketonen erhaltenen Oxime, wenn man als Lösungsmittel ein Gemisch von Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure benutzt. Bei besonders schwer hydrierbaren Oximen ersetzte ich das Palladium-mohr durch einen Kohle-Palladium-Katalysator. Das folgende Schema veranschaulicht den Weg, den ich bei der Bereitung der α,γ-Diaryl-propylamine (s. Tab. I, 1—5) eingeschlagen habe.

$$\mathrm{Ar.CH:O + H_2CH.CO{-}Ar'} \xrightarrow{-\mathrm{H_2O}} \mathrm{Ar.CH:CH.CO.Ar'} \xrightarrow{+2\,\mathrm{H}} \mathrm{Ar.CH_2.CH_2.CO.Ar'} \xrightarrow[-\mathrm{H_2O}]{+\mathrm{NH_2OH}} \mathrm{Ar.CH_2.CH_2.C:(NOH).Ar'} \xrightarrow[-\mathrm{H_2O}]{+4\,\mathrm{H}} \mathrm{Ar.CH_2.CH_2.CH(NH_2).Ar'}$$

Ähnlich wie die aromatischen Aldehyde kann man Zimtaldehyd mit Aryl-methyl-ketonen, beispielsweise mit p-Methoxy-acetophenon, kondensieren. Das Produkt der Umsetzung geht durch Anlagerung von 4 H-Atomen in das zugehörige gesättigte Keton über, dessen Oxim sich wieder leicht zu dem entsprechenden primären Amin (s. Tab. I, 6) hydrieren läßt.

Außer den Oximen der erwähnten hochmolekularen Ketone hydrierte ich die Oxime mehrerer hochmolekularer Aldehyde. Sie erhielt ich durch Umsetzung des Natriumsalzes des 3-Oxy-4-äthoxy-benzaldehyds (Isovanirom) mit Benzylchlorid, Phenylallylbromid und Phenylpropylbromid. Die beiden letzten Bromide führen zu Verbindungen, deren Oxime bei vollständiger Hydrierung dasselbe Amin (s. Tab. I, 11) liefern. Während jedoch der Weg über den Phenylallyläther nur mit sehr schlechtem Erfolg zum Ziele führte, waren auf dem Wege über den Phenylpropyläther bei allen Stationen die Ausbeuten nahezu quantitativ.

Bei der Hydrierung des Oxims vom Isovanirom-benzyläther erhielt ich eine Verbindung, die Phenolcharakter hatte. Sie ist dadurch entstan-

---

[5] F. Straus und H. Grindel: A **439**, 294 (1924).

den, daß bei der Hydrierung sowohl die Oximgruppe in eine primäre Aminogruppe umgewandelt, als auch der Benzyl-Rest in Form von Toluol abgespalten wurde.

Von dem Phenylpropyläther des Isovaniroms ausgehend, gelangte ich noch auf einem zweiten Wege zu einem hochmolekularen primären Amin (s. Tab. I, 10). Ich kondensierte diesen Stoff mit Benzylzyanid und hydrierte das Produkt der Kondensation mit katalytisch angeregtem Wasserstoff. Bei einem Versuch, den gleichen Weg beim Benzyläther des Isovaniroms einzuschlagen, bereitete die katalytische Hydrierung Schwierigkeiten. Es wurde auch hier, ähnlich wie bei der erwähnten Hydrierung des Oxims vom Isovanirom-benzyläther, die Benzylgruppe reduktiv abgespalten.

Ein weiterer Weg, der zu hochmolekularen primären Aminen führt, ist der folgende: Zimtaldehyd wird mit Benzylzyanid, 3,4-Dimethoxybenzylzyanid bzw. 3,4-Diäthoxy-benzylzyanid zu α-Aryl-α-zyan-δ-phenylbutadienen kondensiert, und diese werden katalytisch zu primären Aminen (s. Tab. I, 7, 8 u. 9) hydriert. Man hat es also bei diesem Wege mit folgenden Stationen zu tun:

$$\mathrm{Ar.CH_2.C{:}N + C_6H_5CH:CH.CH:O} \xrightarrow{-\mathrm{H_2O}}$$

$$\mathrm{Ar.C(=CH.CH:CH.C_6H_5).CN} \xrightarrow{+8\,\mathrm{H}}$$

$$\mathrm{Ar\,CH(CH_2.CH_2.CH_2.C_6H_5).CH_2NH_2}$$

Von den angedeuteten Umsetzungen bereitete die erfolgreiche Hydrierung zunächst große Schwierigkeiten. So erhielt man beim Hydrieren in eisessig-schwefelsaurer Lösung im günstigsten Falle etwa 50% des gewünschten Amins. Noch schlechter war das Ergebnis, als man das α,δ-Diphenyl-α-zyan-butan, das sich leicht durch partielle Hydrierung des α,δ-Diphenyl-α-zyan-butadien bereiten ließ, in eisessigsaurer Lösung zutropfte zu einer Suspension von Palladium-mohr in einem Gemisch von Eisessig und konzentrierter Schwefelsäure. Diese Beobachtung ist schwer zu deuten; denn gerade unter den zuletzt geschilderten Bedingungen konnten bei der Hydrierung von sehr vielen Nitrilen hervorragende Ausbeuten erzielt werden. In der Annahme, daß vielleicht die Zwischenprodukte dieser Hydrierung besonders labil seien und daher durch die konzentrierte Schwefelsäure verändert werden könnten, ersetzte ich diese durch konzentrierte Salzsäure. Nunmehr war es mir möglich, sowohl die Hydrierung der genannten Butadienderivate als auch die der zugehörigen Butanverbindungen mit fast quantitativer Ausbeute durchzuführen. Vor der Auffindung dieser Methode hatte ich versucht, die erwähnte Butanverbindung in alkoholischer Lösung mit Natrium zu reduzieren. Dabei wurde das zu erwartende primäre Amin nur in Spuren gebildet.

Schließlich bereitete ich noch ein primäres Monoamin, das sich in keine der vorstehenden Gruppen einordnen läßt: das Ditolyl-methylamin (s. Tab. I, 12). Nach den Angaben von H. Goldschmidt[6] läßt es sich da-

[6] Goldschmidt u. Stöcker: B **24** II, 2798 (1891).

durch gewinnen, daß man das Oxim des Ditolyl-ketons mit Natriumamalgam reduziert. Wie ich fand, läßt sich diese Reduktion auch katalytisch durchführen.

Alle von mir aufgebauten Monoamine wurden nach den Angaben von Kindler auf ihre Giftigkeit bei Paramäcien geprüft. Die Giftigkeit wird durch „Relative Giftigkeitszahlen" (R. G. Z.), bezogen auf Chinin = 1000, ausgedrückt. Die Tabellen I und II enthalten die gefundenen Werte.

In der Tabelle III sind zum Vergleich auch einige Relative Giftigkeitszahlen angegeben, die den erwähnten Kindlerschen Arbeiten entnommen sind. Diese Zahlen sind durch Kursivschrift kenntlich gemacht. Aus dem Vergleich ersieht man, daß auch für die von mir aufgebauten Amine die von Kindler gemachte Beobachtung gilt, nach der die Giftigkeit häufig mit der Zahl der C-Atome bis zu einer bestimmten Grenze zunimmt. Auffallend klein ist die Giftigkeit der Verbindungen Nr. 10 und Nr. 16. Sie besitzen bereits 26 bzw. 24 C-Atome. Bei ihnen ist offensichtlich die optimale Zahl der C-Atome überschritten. Denn in homologen Reihen wird, wie Kindler gefunden hat, die stärkste Wirkung von einer Verbindung mit etwa 18 C-Atomen erreicht.

Tabelle I

Giftigkeit der primären Monoamine.

	R. G. Z.
1. $C_6H_5.\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{\vert}{C}}H.CH_2.CH_2.C_6H_5$	4 500
$4\text{—}CH_3O.C_6H_4.\underset{\displaystyle NH_2}{\underset{\vert}{C}}H.CH_2.CH_2.R$	
2. $R = 4\text{—}CH_3O.C_6H_4$	2 500
3. $R = 3,4\text{—}(CH_3O)_2{:}C_6H_3$	1 200
4. $R = 3,4\text{—}(C_2H_5O)_2{:}C_6H_3$	3 000
5. $R = 3,4\text{—}CH_2{:}O_2{:}C_6H_3$	5 000
6. $R = C_6H_5.CH_2.CH_2$	12 000
$Ar.\underset{\displaystyle CH_2.CH_2.CH_2.C_6H_5}{\underset{\vert}{C}}H.CH_2.NH_2$	
7. $Ar = C_6H_5$	13 000
8. $Ar = 3,4\text{—}(CH_3O)_2{:}C_6H_3$	10 000
9. $Ar = 3,4\text{—}(C_2H_5O)_2{:}C_6H_3$	16 000

	R. G. Z.
10. $C_6H_5.CH(CH_2.C_6H_3<^{O\ C_2H_5\ (-4)}_{O(CH_2)_3.C_6H_5(-3)}).CH_2.NH_2$	1 300
11. $3-C_6H_5.(CH_2)_3.O$ $4-C_2H_5\ .\ O > C_6H_3.CH_2NH_2$	2 500
12. $(4-CH_3.C_6H_4)_2.CH.NH_2$	8 000

Tabelle II

Giftigkeit der sekundären Monoamine.

C_6H_{11} = Cyclohexyl	R. G. Z.
13. $C_6H_{11}.NH.CH_2.C_6H_4.OCH_3(-4)$	1200
14. $C_6H_{11}.NH.(CH_2)_2.CH(CH_3).(CH_2)_3.CH.(CH_3)_2$	5000
15. $C_6H_5.CH(CH_2.CH_2.CH_2.C_6H_5).CH_2.NH.CH_3$	8000
16. $C_6H_5.CH_2.CH_2.CH(C_6H_5).NH.(CH_2)_3.C_6H_5$	2000

Tabelle III

Giftigkeit und Zahl der C-Atome.

	Zahl der C-Atome	R. G. Z.
$C_6H_5.CH(C_6H_5).NH_2$	13	*600*
$C_6H_5.CH(CH_2.CH_2.C_6H_5).NH_2$	15	4500
$(C_6H_5)_2.CH.NH_2$	13	*600*
$(4-CH_3.C_6H_4)_2.CH.NH_2$	15	8000
$3-C_2H_5$ $4-C_2H_5O > C_6H_3.CH_2.NH_2$	11	*50*

	Zahl der C-Atome	R. G. Z.
$3-C_6H_5.(CH_2)_3O$ / $4-C_2H_5O$ $>C_6H_3.CH_2NH_2$	18	2500

Umwandlung der Monoamine in Diamine.

Aus den in der Einleitung bereits erwähnten Gründen wandelte ich eine Reihe von Monoaminen in Diamine um. Zu diesem Zweck ließ ich zunächst das Chlorhydrat des Diäthylamino-äthylchlorids auf das primäre bzw. sekundäre Monoamin bei Gegenwart von Natriumäthylat in alkoholischer Lösung einwirken. Diese Arbeitsweise führte jedoch zu ungünstigen Ausbeuten. Der Grund hierfür ist, wie ich annehme, darin zu suchen, daß das Chlorhydrat des Diäthylaminoäthylchlorids auch mit Natriumäthylat und mit dem Additionsprodukt von einem Mol Alkohol an ein Mol Amin unter Bildung des Diäthylamino-diäthyläthers nach der folgenden Formel reagiert:

$$(C_2H_5)_2N-CH_2.CH_2Cl \cdot HCl + 2\,R\,OC_2H_5 \rightleftarrows 2\,R\,Cl + C_2H_5OH + (C_2H_5)_2.N.CH_2.CH_2.OC_2H_5$$

R = Na oder substituierter NH_4-Rest

Auf Grund dieser Annahme ersetzte ich den Alkohol durch Dioxan, wodurch die Ausbeuten verbessert wurden. Zufriedenstellend wurden sie jedoch erst, als ich außerdem an Stelle des Chlorhydrats vom Diäthylaminoäthylchlorid die frisch bereitete freie Aminoverbindung verwandte.

Die Formeln und die Giftigkeit der auf diesem Wege aufgebauten Diamine veranschaulicht die Tabelle IV. Aus ihr ergibt sich auch die Giftigkeit der Diamine gegenüber Staphylokokken, die in der gleichen Weise gemessen wurde, wie es in der Ing.-Diss. von K. Arp[7] beschrieben ist.

In allen folgenden Tabellen sind diejenigen Diamine, deren verdünnte Salzlösungen durch Bikarbonat nicht verändert werden, durch einen neben die jeweilige Nummer gesetzten Stern gekennzeichnet.

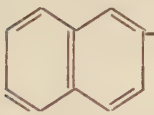
Tabelle IV

Giftigkeit der Diamine,

bereitet aus primären und sekundären aliphatisch-aromatischen Monoaminen.

$R = CH_2.CH_2.N(C_2H_5)_2$	R. G. Z.	Staphylokokken wurden abgetötet in:
*17. $C_6H_5.CH(NH.R).CH_2.CH_2.C_6H_5$	8 500	0,5%iger Lösung nach 4 Stunden

[7] Ing.-Diss. von K. Arp, Hamburg 1938.

$R = CH_2.CH_2.N(C_2H_5)_2$	R. G. Z.	Staphylokokken wurden abgetötet in:
$4—CH_3O.C_6H_4.\underset{\displaystyle NH.R}{\underset{\vert}{CH}}.CH_2.CH_2.Ar$ . . .		
*18. Ar = $4—CH_3O.C_6H_4$	2 000	1%iger Lösung nach 60 Minuten
*19. Ar = $3,4—(C_2H_5O)_2:C_6H_3$	2 000	0,5%iger Lösung nach 24 Stunden
*20. Ar = $3,4—CH_2:O_2:C_6H_3$	4 000	1%iger Lösung nach 60 Minuten
*21. $C_6H_5.\underset{\displaystyle CH_2CH_2CH_2.C_6H_5}{\underset{\vert}{CH}}.CH_2.NH.R$	6 000	0,5%iger Lösung nach 60 Minuten
*22. $C_6H_5.\underset{\displaystyle CH_2.C_6H_3<\begin{matrix}O(CH_2)_3.C_6H_5(—3)\\O\ C_2H_5\ (—4)\end{matrix}}{\underset{\vert}{CH}}.CH_2.NH.R$	6 500	0,5%iger Lösung nach 60 Minuten
*23. $\begin{matrix}3—C_6H_5(CH_2)_3O\\4—C_2H_5O\end{matrix}>C_6H_3.CH_2.NH.R$ . .	1 000	1%iger Lösung nach 24 Stunden
24.  $—CH.CH_2.NH.R^8$ $\underset{\displaystyle CH_2.C_6H_4.CH_3(—4)}{\underset{\vert}{}}$ . . .	20 000	nicht untersucht
25. $C_6H_{11}.\underset{\displaystyle R}{\underset{\vert}{N}}.(CH_2)_3.\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{\vert}{CH}}.(CH_2)_3.CH(CH_3)_2$	13 000	0,1%iger Lösung nach 24 Stunden
C_6H_{11} = Cyclohexyl		

Von der Verbindung Nr. 21 ausgehend, bereitete ich ein Diamin mit einer aromatisch gebundenen Aminogruppe. Hierzu ersetzte ich in jener Verbindung das Amino-wasserstoffatom durch den p-Nitrobenzoyl-rest und reduzierte die Nitrogruppe katalytisch zur Aminogruppe. Das dabei erhaltene Diamin zeigte die R. G. Z. = 7000 und tötete Staphylokokken in 1%iger Lösung nach 4 Stunden.

Eine weitere Gruppe von Diaminen gewann ich ausgehend von dem sehr leicht zugänglichen 4-Äthoxy-3-oxy-benzaldehyd (Isovanirom). Sein Natriumsalz wurde mit Diäthylaminoäthylchlorid umgesetzt. Da dieses Reaktionsprodukt außer dem Charakter eines Amins auch den eines Aldehyds hat, ist es dazu befähigt, mit primären Aminen Schiffsche Basen

[8] Das für die Bereitung dieses Diamins benötigte Monoamin wurde nach den Angaben von K. Arp bereitet (Ing.-Diss. Hamburg 1938).

zu bilden. Sie ließen sich leicht zu den gewünschten Diaminen hydrieren. Die Formeln und die relativen Giftigkeitszahlen der auf diesem Wege erhaltenen Diamine sind in der Tabelle V zusammengestellt.

Tabelle V

Giftigkeit von Diaminen,

bereitet aus dem 3-(Diäthylamino-äthoxy)-4-äthoxy-benzaldehyd.

$$3\text{—}(C_2H_5)_2\text{:N.CH}_2\text{.CH}_2\text{.O}\\ 4\text{—}C_2H_5\,O\text{>}C_6H_3\text{.CH:O}$$

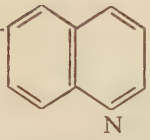
R = $3\text{—}(C_2H_5)_2\text{:N.CH}_2\text{.CH}_2\text{.O}$ / $4\text{—}C_2H_5\,O$ > $C_6H_3\text{.CH}_2\text{—}$	R. G. Z.	Staphylokokken wurden getötet in:
26. R—NH—C_6H_{11}	250	
C_6H_{11} = Cyclohexyl		
27. R—NH—CH(C_6H_5).CH_2.CH_2.C_6H_5	7500	0,5%iger Lösung nach 24 Stunden
		1%iger Lösung nach 10 Minuten

Die letzte Gruppe der Diamine enthält Derivate des Chinolins. Sie wurden ausgehend von der Chininsäure bereitet: In Anlehnung an die Angaben von P. Rabe veresterte ich diese Säure mit alkoholischer Salzsäure, kondensierte den Chininsäureester mit Essigester zum 6-Methoxy-γ-chinoloyl-essigester und unterwarf diesen der Ketonspaltung. Das dabei erhaltene 6-Methoxy-γ-chinolyl-methyl-keton ließ sich mit sehr guter Ausbeute in sein Oxim umwandeln. Bei seiner Hydrierung in eisessigschwefelsaurer Lösung erhielt ich das α-(6-Methoxy-γ-chinolyl)-äthylamin (s. Tab. V, 28). Es war leicht löslich in Wasser und stark basisch. Ferner zeigte es eine starke Giftigkeit für Paramäcien. Und noch stärker wirkten die sekundären Amine der Tabelle V.

Sie wurden aus dem genannten Äthylamin-derivat dadurch erhalten, daß dieses mit aromatischen Aldehyden wie Anisaldehyd, Dimethoxybenzaldehyd, ferner mit Hydrozimtaldehyd und mit Citral zu Schiffschen Basen umgesetzt und katalytisch hydriert wurden. Eine Übersicht über die Formeln und die Giftigkeit der aufgebauten Chinolinderivate gibt die Tabelle VI.

Tabelle VI.

Giftigkeit von Diaminen der Chinolinreihe.

Chi = 	R.G.Z.	Staphylokokken wurden abgetötet in:
*28. Chi—CH(CH$_3$)—NH$_2$	1500	0,5%iger Lösung nach 24 Stunden
29. Chi—CH(CH$_3$)—NHCH$_2$.C$_6$H$_4$.OCH$_3$(—4) .	7000	1%iger Lösung nach 24 Stunden
30. Chi-CH(CH$_3$)-NH.CH$_2$.C$_6$H$_3$:(OCH$_3$)$_2$(-3,4) .	2700	nicht untersucht
31. Chi-CH(CH$_3$)-NH.CH$_2$CH$_2$CH$_2$.C$_6$H$_5$ . . .	2000	0,25%iger Lösung nach 4 Stunden
32. Chi-CH(CH$_3$)-NH.(CH$_2$)$_2$-CH(CH$_3$).(CH$_2$)$_3$.CH(CH$_3$)$_2$	8500	0,05%iger Lösung nach 60 Minuten

Aufbau von Triaminen.

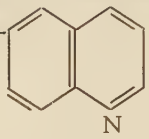
Außer den erwähnten Diaminen synthetisierte ich 2 Triamine. Bei dem einen (s. Tab. VII, 33) ging ich wieder von α-(6-Methoxy-γ-chinolyl)-äthylamin aus. Dieses kondensierte ich mit dem schon erwähnten 4-Äthoxy-3-(diäthylamino-äthoxy)-benzaldehyd. Die bei der Kondensation erhaltene Schiffsche Base hydrierte ich katalytisch in alkoholischer Lösung.

Ein zweites Triamin gewann ich vom β-Phenyl-γ-[3(phenylpropyl-oxy)-4-äthoxy-phenyl]-propylamin ausgehend. Es wurde unter Verwendung von Dioxan als Lösungsmittel mit Diäthylamino-äthylchlorid umgesetzt. Dabei bildete sich ein Gemisch von einem Di- und einem Triamin, weil der Diäthyl-amino-äthyl-Rest ein- bzw. zweimal in die primäre Aminogruppe des Ausgangsstoffes eintrat. Das Triamin (s. Tab. VII, 34) ließ sich durch fraktionierte Destillation im Hochvakuum vom Diamin trennen.

Die relativen Giftigkeitszahlen der Triamine sind in der Tabelle VII zusammengestellt.

Tabelle VII

Giftigkeit der Triaminen.

Chi = 	R. G. Z.
*33. Chi-CH(CH_3)-NH-CH_2.C_6H_3<$O(CH_2)_2.N(C_2H_5)_2$(—3), $O\,C_2H_5$ (—4)	850
34. 3—$C_6H_5.(CH_2)_3.O$, 4—$C_2H_5.O$ >$C_6H_3.CH_2.CH(C_6H_5).CH_2N.$ – $[CH_2CH_2.N(C_2H_5)_2]_2$	5000

Die in meiner Arbeit aufgebauten Monoamine sind bis auf zwei, die Di- und Triamine, sämtlich noch unbekannt. Viele der Diamine sind, so wie ich es anstrebte, sowohl stark giftig für Protozoen als auch stark basisch und wasserlöslich. Sie werden daher aus den Lösungen ihrer Salze durch schwach alkalische Stoffe nicht abgeschieden. Es besteht daher die Hoffnung, daß einige Amine dieser Arbeit imstande sein werden, pathogene Protozoen in vivo abzutöten. Die Versuche, die zeigen sollen, ob sich diese Hoffnungen erfüllen, sind noch nicht abgeschlossen.

Versuchsteil.

Darstellung von α,γ-Diaryl-propylaminen.

$$Ar.CH_2.CH_2.CH(NH_2)—Ar$$

Wie bereits im allgemeinen Teil gezeigt worden ist, durchläuft der Weg zu den α,γ-Diaryl-propylaminen folgende Stationen:

$$Ar—CH{:}O + Ar—CO.CH_3 \xrightarrow{-H_2O} Ar—CH{:}CH.CO—Ar \quad (1)$$

$$Ar—CH{:}CH.CO—Ar \xrightarrow{+2H} Ar—CH_2—CH_2—CO—Ar \quad (2)$$

$$Ar—CH_2—CH_2—CO—Ar \xrightarrow[-H_2O]{+H_2NOH}$$

$$Ar - CH_2 - CH_2 - C(NOH) - Ar \qquad (3)$$

$$+ 4H \longrightarrow - H_2O$$

$$Ar - CH_2 - CH_2 - CH(NH_2) - Ar \qquad (4)$$

1. (β-Aryl-vinyl)-aryl-ketone.

Bei der Bereitung des einfachsten Vertreters dieser Klasse von Verbindungen arbeitete ich in Anlehnung an die Vorschrift der „Organic Synthesis[9]": 52 g frisch destillierter Benzaldehyd und 58,5 g frisch destilliertes Acetophenon wurden in einem Gemisch von 240 g 10%iger Natronlauge und 130 ccm 96%igem Alkohol suspendiert und 2 Stunden bei Zimmertemperatur kräftig gerührt. Nach dieser Zeit war das Gemisch fest geworden; es wurde über Nacht zur vollständigen Kristallisation im Eisschrank stehen gelassen. Die körnigen Kristalle wurden auf einer Nutsche gesammelt, fein zerrieben und so lange mit Wasser gewaschen, bis das Waschwasser keine alkalische Reaktion mehr zeigte. Aus Alkohol umkristallisiert hatte das Produkt den geforderten[9] Schmelzpunkt von 57°. Es wurde in einer Ausbeute von 79% d. Th. erhalten. Eine Verbesserung der Ausbeute um etwa 20% wurde dadurch erzielt, daß die obigen Mengen in einer gut verschlossenen weithalsigen Flasche von 750 ccm 20 Stunden geschüttelt wurden.

Entsprechend der verbesserten Vorschrift wurden mehrere Aldehyde mit 4-Methoxy-acetophenon umgesetzt. Die Art und Menge der Aldehyde, die Menge 4-Methoxy-acetophenon, die erzielten Ausbeuten und die Schmelzpunkte der Kondensationsprodukte gehen aus der folgenden Tabelle hervor.

Tabelle VIII

$Ar—CH:O(I) + CH_3.CO.C_6H_4.OCH_3(II) \longrightarrow Ar—CH:CH.CO.C_6H_4.OCH_3(III) + H_2O$

I		II	III		
Aldehyd		4-$CH_3O.C_6H_4.CO.CH_3$	Ausbeute:		Schmelzpunkte:
Art	Menge in g	in g	g	%	
4-$CH_3O.C_6H_4.CHO$	118	130	228	98,5	101°
3,4-$CH_2:O_2:C_6H_3$-CHO	65	65	110	92	132°
3,4-$(CH_3O)_2:C_6H_3$-CHO	83	75	130	87	96°
3,4-$(C_2H_5O)_2:C_6H_3$-CHO	97	75	130	80	84°

[9] Deutsche Übersetzung von R. Asmus, S. 71.

Ganz ähnlich wie aromatische Aldehyde läßt sich Zimtaldehyd mit 4-Methoxy-acetophenon kondensieren. In dem Kondensationsprodukt liegt δ-(4-Methoxy-benzoyl)-α-phenyl-butadien vor. Es bildete sich in einer Ausbeute von 95% d. Th.; sein Schmelzpunkt lag bei 94°.

2. *(β-Aryl-äthyl)-aryl-ketone.*

Eine alkoholische Lösung der (β-Aryl-vinyl)-aryl-ketone (auf ca. 60 g Keton 300 ccm 96%iger Alkohol) wurde nach Zugabe von 2 g Palladiummohr bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach der Absättigung der C=C-Doppelbindung wurde vom Katalysator abfiltriert und der Alkohol unter vermindertem Druck abdestilliert. Hierbei schied sich das gewünschte gesättigte Keton in Kristallen aus, die aus Alkohol umkristallisiert wurden.

Die folgende Tabelle gibt Auskunft über die auf diese Art partiell hydrierten ungesättigten Ketone, über die angewandte Menge Katalysator, die Dauer der Hydrierung, sowie die erhaltenen Ausbeuten und die Schmelzpunkte der gewünschten gesättigten Ketone.

Tabelle IX

$$R{-}CH{=}CH.CO{-}R' + 2\,H \longrightarrow R{-}CH_2.CH_2.CO{-}R'$$

Ungesättigtes Keton	Menge in g	Palladium-mohr in g	Dauer der Hydr. in Std.	Ausbeute		Schmelzpunkte
Art				in g	%	
$C_6H_5CH{:}CH.CO.C_6H_5$	57,5	2,0	½	51	88	72°
$4\text{-}CH_3O.C_6H_4.CH{:}CH.CO.C_6H_4.OCH_3(-4)$	28,6	0,6	3	23,5	87	52°
$3,4\text{-}CH_2{:}O_2{:}C_6H_3.CH{:}CH.CO.C_6H_4.OCH_3(-4)$	15	0,5	4	12	80	85°
$3,4\text{-}(CH_3O)_2{:}C_6H_3.CH{:}CH.CO.C_6H_4.OCH_3(-4)$	129	5,0	8	116	90	58°
$3,4\text{-}(C_2H_5O)_2{:}C_6H_3CH{:}CH.CO.C_6H_4OCH_3(-4)$	100	5,0	5	86	86	47°

Außerdem wurde das aus Zimtaldehyd und 4-Methoxy-acetophenon dargestellte δ-(4-Methoxy-benzoyl)-α-phenyl-butadien zum (δ-Phenyl-butyl)-(4-Methoxyphenyl)-keton hydriert. 20 g des Butadienderivates lieferten mit 1,5 g Palladium-mohr bei einer Hydrierungsdauer von 15 Minuten 17 g des gewünschten gesättigten Ketons, was einer Ausbeute von 83% d. Th. entspricht. Der Schmelzpunkt dieser Verbindung lag bei 48°.

3. *Oxime der (β-Aryl-äthyl)-aryl-ketone.*

Bei der Bereitung der Oxime wurde die alkoholische Lösung des jeweiligen Ketons (auf 50 g Keton kamen etwa 300 ccm 96%iger Alkohol) mit überschüssigem Hydroxylaminchlorhydrat und mit Natriumbikarbonat versetzt und das Reaktionsgemisch 45 Stunden am Rückflußkühler ge-

kocht. Alsdann wurde warm vom Kochsalz abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck auf die Hälfte des Volumens eingeengt. Beim Abkühlen der konzentrierten Lösung fiel das Oxim als weißer kristalliner Niederschlag aus. Nach dem Waschen mit Wasser und verdünntem Alkohol wurde es aus Alkohol umkristallisiert.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ketone zusammengestellt, die nach der obigen Vorschrift in die zugehörigen Oxime umgewandelt wurden.

Tabelle X

$Ar—CH_2.CH_2.CO—Ar' + NH_2OH \longrightarrow Ar—CH_2.CH_2.C:(NOH)—Ar'$

Keton	Menge in g			Ausbeute		Schmelzpunkte
Art	Menge in g	$NH_2OH.HCl$	$NaHCO_3$	g	%	
$C_6H_5.(CH_2)_2.CO.C_6H_5$	51	22	25	40	73	85°
$4\text{-}CH_3O.C_6H_4.(CH_2)_2.CO.C_6H_4.OCH_3(—4)$	80	21	25	68	80,4	114°
$3,4\text{-}CH_2:O_2:C_6H_3.(CH_2)_2.CO.C_6H_4.OCH_3(—4)$	11,3	3,1	3,75	8,5	71	138°
$3,4\text{-}(CH_3O)_2:C_6H_3\text{-}(CH_2)_2\text{-}CO.C_6H_4.OCH_3(—4)$	114	31	35	86	72	75°
$3,4\text{-}(C_2H_5O)_2:C_6H_3\text{-}(CH_2)_2.CO.C_6H_4.OCH_3(—4)$	85	18,5	22	67	75	87°

Nach der gleichen Vorschrift wurde auch das (δ-Phenylbutyl)-4-methoxyphenyl)-keton in sein Oxim umgewandelt. Es kamen zur Anwendung 54 g Keton, 16 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 19 g Natriumbikarbonat. Erhalten wurden 56 g Oxim vom Schmelzp. 85°, das sind 82% d. Th.

4. α,γ-Diaryl-propylamine:

α,γ-Diphenyl-propylamin.

$$C_6H_5 — CH_2 — CH_2 — \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} — C_6H_5$$

Eine Lösung von 31 g Oxim des (β-Phenyläthyl)-phenyl-ketons in 150 ccm Eisessig und 7,5 ccm konz. Schwefelsäure wurde mit 8 g Palladiummohr bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach 2 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Es wurde vom Katalysator abfiltriert, die Schwefelsäure mit Pottasche neutralisiert und der Eisessig im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde in verdünnter Salzsäure gelöst und die Lösung zur Entfernung nicht basischer Anteile zweimal mit Äther geschüttelt. Aus der salzsauren Lösung wurde das Amin mit überschüssiger Kalilauge in Freiheit gesetzt, in Äther gesammelt und nach dem Trocknen des Äthers über festem Kalium-

hydroxyd und Abdunsten des Äthers das Amin unter vermindertem Druck destilliert. Dabei gingen 23 g bei 183—184°/11 mm über, das sind 80% d. Th. Das Chlorhydrat hatte einen Schmelzpunkt von 195°.

F. Henrich[2], der dieses Amin aus den beiden isomeren Benzalacetophenonoximen dargestellt hat, gibt denselben Schmelzpunkt an.

7,776 mg Sbst.: 0,385 ccm N_2 (21°, 764 mm)
$C_{15}H_{18}NCl$: (247,605). Ber.: N 5,65%
Gef.: N 5,61%

α-(4-Methoxyphenyl)-γ-(4-methoxyphenyl)-propylamin.

$$4\text{-}CH_3 . O . C_6H_4 . CH_2 . CH_2 . \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} . C_6H_4 . OCH_3 \ (\text{-}4)$$

28 g Oxim des [β-(p-Methoxyphenyl)-äthyl]-(p-methoxyphenyl)-ketons wurden in 200 ccm Eisessig gelöst und die Lösung nach Zusatz von 5 ccm konz. Schwefelsäure und 6 g Palladium-mohr bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach 6 Stunden war die Hydrierung beendet. Bei der Aufarbeitung wurde wie bei dem voranstehenden Versuche verfahren; es wurden 26 g des gewünschten Amins erhalten, das ist eine Ausbeute von 95% d. Th. Der Siedepunkt lag bei 180—182°/0,05 mm. Nach der Destillation kristallisierte das Amin und hatte einen Schmelzpunkt von 54°.

Das Chlorhydrat schmolz bei 180°.

6,66 mg Sbst.: 0,274 ccm N_2 (26°, 757 mm)
$C_{17}H_{22}O_2NCl$: (307,637). Ber.: N 4,55%
Gef.: N 4,64%

α-(4-Methoxyphenyl)-γ-(3,4-methylendioxyphenyl)-propylamin.

$$3,4\text{-}CH_2 : O_2 : C_6H_3 . CH_2CH_2 . \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} . C_6H_4 . OCH_3 \ (\text{-}4)$$

Zu einer Suspension von 36 g des Oxims des [β-(3,4-Methylendioxyphenyl)-äthyl]-(4-methoxyphenyl)-ketons in 250 ccm Eisessig und 7 ccm konz. Schwefelsäure wurden 7 g Palladium-mohr gegeben und das Gemisch 2 Stunden unter den in den voranstehenden Versuchen beschriebenen Bedingungen hydriert. In dieser Zeit war die erforderliche Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Amin in einer Ausbeute von 85% d. Th. erhalten. Sein Siedepunkt lag bei 182—185°/0,05 mm; der Schmelzpunkt seines Chlorhydrates lag bei 198°.

7,31 mg Sbst.: 0,294 ccm N_2 (26°, 757 mm)
$C_{17}H_{20}O_3NCl$: (321,721). Ber.: N 4,35%
Gef.: N 4,53%

α-(4-Methoxyphenyl)-γ-(3,4-dimethoxyphenyl)-propylamin.

$$3,4\text{-}(CH_3O)_2 : C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} . C_6H_4 . OCH_3\ (\text{-}4)$$

Eine Suspension von 33 g Oxim des [β(3,4-Dimethoxyphenyl)-äthyl]-(4-methoxyphenyl)-ketons in 150 ccm Eisessig und 7 ccm konz. Schwefelsäure wurden mit einem Kohlekatalysator[10], der auf 12 g Aktivkohle 2 g Palladium enthielt, bei den bisher eingehaltenen Bedingungen hydriert. Nach 16 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Aufarbeitung ergab 26 g des gewünschten Amins vom Siedepunkt 180—183°/0,01 mm, das sind 83% d. Th.

Der Schmelzpunkt des Chlorhydrats lag bei 171°.

7,59 mg Sbst.: 0,282 ccm N_2 (23°, 752 mm)

$C_{18}H_{24}O_3NCl$: (337,652). Ber.: N 4,15%

Gef.: N 4,20%

α-(4-Methoxyphenyl)-γ-(3,4-diäthoxyphenyl)-propylamin.

$$3,4\text{-}(C_2H_5O)_2 : C_6H_3 . CH_2 . CH_2 . \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} . C_6H_4 . OCH_3\ (\text{-}4)$$

Eine Lösung von 22 g Oxim des [β-(3,4-Diäthoxyphenyl)-äthyl]-(4-methoxyphenyl)-ketons in einem Gemisch von 150 ccm Eisessig und 4 ccm konz. Schwefelsäure wurde mit 11 g Kohlekatalysator, der 1,5 g Palladium enthielt, bei den üblichen Bedingungen hydriert. Nach 10 Stunden war die Hydrierung beendet. Nach der Aufarbeitung wurden 19 g Amin vom Siedepunkt 195—198°/0,01 mm erhalten, was einer Ausbeute von 90% d. Th. entspricht.

Das Chlorhydrat schmolz bei 141°.

7,06 mg Sbst.: 0,255 ccm N_2 (25°, 759 mm)

$C_{20}H_{28}O_3NCl$: (365,683). Ber.: N 3,83%

Gef.: N 4,06%

α-(4-Methoxyphenyl)-ε-phenyl-pentylamin.

$$C_6H_5\text{-}(CH_2)_4 . \underset{\displaystyle NH_2}{\underset{|}{CH}} . C_6H_4 . OCH_3$$

28,3 g Oxim des (δ-Phenyl-butyl)-(4-methoxyphenyl)-ketons wurden in 200 ccm Eisessig und 5 ccm konz. Schwefelsäure gelöst und mit 14 g Kohlekatalysator, der 4 g Palladium enthielt, bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach 14 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Die Aufarbeitung lieferte 22 g Amin, das bei 238—240°/16 mm überging. Die Ausbeute entspricht 82% d. Th.

---

[10] E. Ott und R. Schröter: B. **60**, 633 (1927).

Das Chlorhydrat hatte einen Schmelzpunkt von 148°.

5,818 mg Sbst.: 0,240 ccm N_2 (19°, 764 mm)

$C_{18}H_{24}ONCl$: (305,652). Ber.: N 4,58%

Gef.: N 4,71%

Bereitung von Äthern des 3-Oxy-4-äthoxy-benzaldehyds.

3-(Benzyloxy)-4-äthoxy-benzaldehyd.

$$\left.\begin{matrix}3\text{—}C_6H_5\,.\,CH_2O\\4\text{—}C_2H_5O\end{matrix}\right\rangle C_6H_3\,.\,CH:O$$

In Anlehnung an die Vorschrift, die C. Schöpf[11] für die Bereitung von Isovanillinbenzyläther gibt, bereitete ich den Isovanirombenzyläther: 55 g käuflicher 3-Oxy-4-äthoxy-benzaldehyd (Isovanirom) wurden mit einer Lösung von 8 g Natrium in 500 ccm absolutem Alkohol versetzt und nach Zugabe von 46 g Benzylchlorid 8 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dieser Zeit reagierte die Lösung gegen Lackmuspapier neutral; sie wurde warm filtriert, im Vakuum auf ein Drittel des Volumens eingeengt und zur vollständigen Kristallisation im Kältegemisch stehen gelassen. Der gelbe Kristallbrei wurde auf einer Nutsche gesammelt, mit Wasser und Methanol gewaschen und in Äther gelöst. Die ätherische Lösung wurde alsdann mehrere Male mit 5%iger Natronlauge geschüttelt, bis diese nur noch ganz schwach gelb gefärbt wurde. Nach einmaligem Waschen mit Wasser wurde die ätherische Lösung über Kalziumchlorid getrocknet, der Äther verdampft und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Das gewünschte Reaktionsprodukt wurde in einer Ausbeute von 75% d. Th. erhalten und hatte einen Schmelzpunkt von 71°.

3-(Phenylallyl-oxy)-4-äthoxy-benzaldehyd.

$$\left.\begin{matrix}3\text{—}C_6H_5\,.\,CH:CH\text{-}CH_2O\\4\text{—}C_2H_5O\end{matrix}\right\rangle C_6H_3\,.\,CH:O$$

Wie beim voranstehenden Versuch wurden 55 g Isovanirom in einer Lösung von 8 g Natrium in 500 ccm absolutem Alkohol suspendiert und mit 66 g Phenylallylbromid[12] versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde am Rückflußkühler bis zur neutralen Reaktion der Lösung gekocht. Reaktionsdauer: 3 Stunden. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei dem oben beschriebenen Benzyläther. Die Ausbeute an Phenylallyläther des Isovaniroms betrug nur 21% d. Th.; eine Verbesserung der Ausbeute ließ sich auch bei einer längeren Reaktionsdauer nicht erzielen. Der Schmelzpunkt lag bei 71°.

Wegen der unbefriedigenden Ausbeuten strebte ich den entsprechenden gesättigten Äther an. Der Zimtalkohol wurde zum Hydrozimtalkohol

---

[11] C. Schöpf: A. **497**, 54 (1932).

[12] Das Phenylallylbromid (Siedep. 127 bis 129°/12 mm) war durch Umsetzung von käuflichem Zimtalkohol mit Bromwasserstoff in einer Ausbeute von 60% d. Th. bereitet worden.

hydriert, was mit einer Ausbeute von 94% d. Th. gelang, und dieser in Phenylpropylbromid umgewandelt. Ausbeute 87% d. Th. Bei der Hydrierung des Zimtalkohols ist es wichtig, daß man nur wenig Katalysator verwendet. Ich hydrierte 125 g Zimtalkohol mit 0,5 g Palladium-mohr und erhielt 118 g Hydrozimtalkohol vom Siedepunkt 117—122°/12 mm.

3-(Phenylpropyl-oxy)-4-äthoxy-benzaldehyd.

$$\left.\begin{matrix}3\text{—}C_6H_5\,.\,(CH_2)_3\,.\,O\\4\text{—}C_2H_5O\end{matrix}\right\rangle C_6H_3\,.\,CH=O$$

Läßt man wie bei dem voranstehenden Versuche äquivalente Mengen 3-Oxy-4-äthoxy-benzaldehyd und Phenylpropylbromid und Natriumäthylat in alkoholischer Lösung reagieren oder wendet nur einen geringen Überschuß des Halogenids an, so erzielt man nur eine Ausbeute von etwa 26% d. Th. Die Ausbeute ließ sich beträchlich verbessern durch Anwendung eines Überschusses von 30% an Phenylpropylbromid und durch eine bedeutend längere Reaktionsdauer. So wurden 113 g Isovanirom in einer Lösung von 16 g Natrium in 1 Liter absolutem Alkohol suspendiert. Nach Zugabe von 175 g Phenylpropylbromid wurde das Gemisch 120 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Es wurden 168 g des gewünschten Reaktionsproduktes erhalten, das sind 87% d. Th. Der Schmelzpunkt lag bei 39°, der Siedepunkt bei 246—250°/14 mm.

Außerdem wurden 40 g Phenylpropylbromid zurückerhalten.

Umsetzung von Äthern des 3-Oxy-4-äthoxy-benzaldehyds mit Benzylzyanid.

α-Phenyl-3-(benzyl-oxy)-4-äthoxy-zimtsäurenitril.

$$\left.\begin{matrix}3\text{—}C_6H_5\,.\,CH_2O\\4\text{—}C_2H_5\,.\,O\end{matrix}\right\rangle C_6H_3\text{-}CH=\underset{\displaystyle C_6H_5}{\overset{\displaystyle |}{C}}\text{—}CN$$

In Anlehnung an die Vorschrift, die R. Walther und A. Wetzlich[13] für die Bereitung von Nitrilen durch Einwirkung von Aldehyden auf Benzylzyanid geben, kondensierte ich die beschriebenen Äther des Isovaniroms mit Benzylzyanid. Zu einer Lösung von 51,2 g Isovanirom-benzyläther und 24,4 g Benzylzyanid in 100 ccm 96%igem Alkohol gab ich eine Lösung von 0,5 g Natrium in 50 ccm 96%igem Alkohol. Kurz darauf fiel das Nitril unter starker Wärmetönung aus. Es wurde auf einer Nutsche gesammelt und mit Wasser und Alkohol gewaschen. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol wurde das gewünschte Nitril in einer Ausbeute von 70% d. Th. und vom Schmelzpunkt 80° erhalten.

α-Phenyl-3-(phenylpropyl-oxy)-4-äthoxy-zimtsäurenitril.

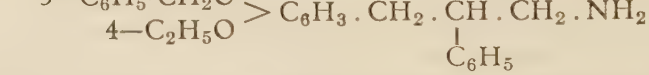
$$\left.\begin{matrix}3\text{—}C_6H_5\,.\,(CH_2)_3O\\4\text{—}C_2H_5\,.\,O\end{matrix}\right\rangle C_6H_3\,.\,CH=\underset{\displaystyle C_6H_5}{\overset{\displaystyle |}{C}}\text{—}CN$$

[13] R. Walther und A. Wetzlich: J. f. pr. Ch. **61**, 190 (1900).

Wie bei dem voranstehenden Versuch wurden 61 g Isovanirom-phenylpropyl-äther und 23 g Benzylzyanid in 100 ccm 96%igem Alkohol gelöst und mit einer Lösung von 0,5 g Natrium in 50 ccm 96%igem Alkohol versetzt. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol wurde das Nitril in einer Ausbeute von 76% d. Th. erhalten, der Schmelzpunkt lag bei 80°.

Bereitung von β-Aryl-γ-aryl-propylaminen.

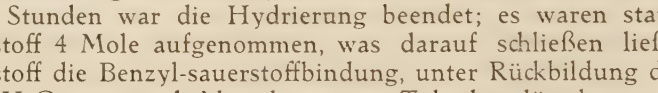
Versuch zur Darstellung des
β-Phenyl-γ-[3-(benzyloxy)-4-äthoxy-phenyl]-propylamins.



14,2 g α-Phenyl-3-(benzyloxy)-4-äthoxy-zimtsäurenitril wurden in einem Gemisch von 150 ccm Eisessig und 5 ccm 37%iger Salzsäure suspendiert und mit 10 g Kohlekatalysator, der 2 g Palladium enthielt, hydriert. Nach 8 Stunden war die Hydrierung beendet; es waren statt 3 Molen Wasserstoff 4 Mole aufgenommen, was darauf schließen ließ, daß der Wasserstoff die Benzyl-sauerstoffbindung, unter Rückbildung der phenolischen OH-Gruppe und Abspaltung von Toluol, gelöst hatte. In der Tat löste sich das Reaktionsprodukt in Natronlauge. Durch Ausäthern der alkalischen Lösung konnten kleine Mengen Toluol erhalten werden.

Da das Phenolderivat als Protozoengift kaum in Frage kam, nahm ich davon Abstand, mich mit seiner Isolierung zu beschäftigen.

β-Phenyl-γ-[3-(phenylpropyl-oxy)-4-äthoxy-phenyl]-propylamin.



9,6 g α-Phenyl-3-(phenylpropyl-oxy)-4-äthoxy-zimtsäurenitril wurden in 100 ccm Eisessig gelöst und die Lösung unter Verwendung der von K. Kindler und W. Peschke[14] beschriebenen Apparatur zu einer Suspension von 2 g Palladium-mohr in 25 ccm Eisessig und 1,3 ccm konz. Schwefelsäure zugetropft und bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach 10 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator, Neutralisieren der Schwefelsäure mit Pottasche und Abdestillieren des Eisessigs im Vakuum wurde der Rückstand mit verdünnter Salzsäure und Äther geschüttelt. Dabei wurde das Chlorhydrat vom Äther teilweise gelöst, es fiel jedoch beim Waschen der ätherischen Lösung mit Wasser zum Teil aus, wurde auf einer Nutsche gesammelt und mit wenig Äther gewaschen. Aus diesem Salz und aus der salzsauren Lösung wurde mit überschüssiger Kalilauge das Amin in Freiheit gesetzt. Es wurde in Äther gesammelt und über festem Kaliumhydroxyd getrocknet. Aus dem öligen Amin wurde mit ätherischer Salzsäure das Chlorhydrat bereitet, das nach dem Um-

[14] K. Kindler und W. Peschke: Arch. **269**, 70 (1931).

kristallisieren aus heißem Wasser einen Schmelzpunkt von 148° hatte. Die Ausbeute betrug 69% d. Th.

8,04 mg Sbst.: 0,2254 ccm N_2 (20°, 760 mm)
$C_{26}H_{32}O_2NCl$: (425,715). Ber.: N 3,29%
Gef.: N 3,26%

3-(Phenylpropyl-oxy)-4-äthoxy-benzylamin.

$$\left.\begin{matrix} 3\text{—}C_6H_5 \,.\, (CH_2)_3O \\ 4\text{—}C_2H_5 \,.\, O \end{matrix}\right\rangle C_6H_3 \,.\, CH_2 \,.\, NH_2$$

Eine Lösung von 10 g 3-(Phenylpropyl-oxy)-4-äthoxy-benzaldehyd in 75 ccm 96%igem Alkohol wurde mit 2,8 g Hydroxylamin-chlorhydrat und 3,4 g Natriumbikarbonat 6 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Nach dem Abfiltrieren vom Kochsalz wurden durch Fällen mit Wasser und Auskristallisieren im Kältegemisch 9 g des gewünschten Oxims erhalten, das sind 85% der theoretischen Ausbeute. Der Schmelzpunkt des Oxims lag nach dem Umkristallisieren aus Alkohol bei 85°.

27 g des auf diese Weise bereiteten Oxims wurden in 350 ccm Eisessig gelöst und die Lösung zu einer Suspension von 6 g Palladium-mohr in einem Gemisch von 25 ccm Eisessig und 4,5 ccm konz. Schwefelsäure zugetropft und bei den bisher eingehaltenen Bedingungen hydriert. Nach 8 Stunden war die Hydrierung beendet. Die Aufarbeitung geschah wie bei den bisher beschriebenen Amindarstellungen. Die Ausbeute an dem gewünschten Amin betrug 92% d. Th.; es siedete bei 175—177°/0,01 mm.

Sein Chlorhydrat hatte einen Schmelzpunkt von 176°.

6,90 mg Sbst: 0,280 ccm N_2 (24°, 757 mm)
$C_{18}H_{24}O_2NCl$: (321,652). Ber.: N 4,36%
Gef.: N 4,59%

Di-(4-tolyl)-methylamin.

$$(4\text{-}CH_3 \,.\, C_6H_4)_2 : CH \,.\, NH_2$$

9,3 g Di-(4-tolyl)-keton, das nach der Methode von Friedel-Crafts aus Toluol und Phosgen in Gegenwart von Aluminiumchlorid hergestellt worden war, wurden, nach der in „Gattermanns Praxis des organischen Chemikers" für das Benzophenonoxim beschriebenen Methode, in das zugehörige Oxim umgewandelt. Dazu wurde das Keton in 50 ccm 96%igem Alkohol gelöst und nach Zugabe einer Lösung von 6 g Hydroxylaminchlorhydrat in 12 ccm Wasser und einer Lösung von 10 g Kaliumhydroxyd in 10 ccm Wasser 2½ Stunden zum Sieden erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte nach der erwähnten Gattermannschen Vorschrift; sie ergab das gewünschte Oxim in einer Ausbeute von 80% d. Th.; es hatte den geforderten Schmelzpunkt von 161°[6].

Eine Lösung von 6,75 g des Oxims in 75 ccm Eisessig und 1,5 ccm konz. Schwefelsäure wurde mit 2 g Palladium-mohr bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Die Hydrierung war nach 6 Stunden beendet. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das kristalli-

sierte Amin aus heißem Petroläther umkristallisiert. Hierbei wird ein in heißem Petroläther unlösliches Nebenprodukt abgetrennt. Das gewünschte Amin schmolz bei 95°. Nach H. Goldschmidt[6] soll es bei 94° schmelzen. Es wurde in einer Ausbeute von 50% d. Th. erhalten.

Das schwerlösliche Chlorhydrat schmolz unter Zersetzung bei 275°; nach H. Goldschmidt soll es, nach Dunkelfärbung bei 200°, einen Schmelzpunkt von 235° haben.

Bereitung von β-(Phenylpropyl)-β-aryl-äthylaminen.

Bei der Bereitung dieser Amine wurde zunächst Benzylzyanid oder seine Derivate mit Zimtaldehyd kondensiert und die dabei erhaltenen α, δ-Diaryl-α-zyan-butadiene katalytisch hydriert.

1. *β-(Phenylpropyl)-β-phenyl-äthylamin.*

In Anlehnung an die Vorschrift von R. Walther und A. Wetzlich[13] wurden 66 g Zimtaldehyd und 59 g Benzylzyanid in 250 ccm 96%igem Alkohol gelöst. Hinzu gab man eine Lösung von 1,25 g Natrium in 100 ccm 96%igem Alkohol. Das bald unter starker Wärmetönung ausfallende α, δ-Diphenyl-α-zyan-butadien wurde mit Wasser und Alkohol gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Es wurde in einer Ausbeute von 75% d. Th. erhalten und hatte einen Schmelzpunkt von 126°.

11,5 g dieses Nitrils wurden in 150 ccm Eisessig suspendiert und nach Zugabe von 6,5 ccm 37%iger Salzsäure und 5 g Kohlekatalysator, der 1,4 g Palladium enthielt, bei Zimmertemperatur und einem Wasserstoffüberdruck von 2 Atm. hydriert. Nach 6 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Bei der Aufarbeitung wurde das Filtrat vom Katalysator durch Abdestillieren im Vakuum vom Eisessig befreit. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, die wäßrige Lösung mit Äther gewaschen und aus ihr mit überschüssiger Kalilauge das gewünschte Amin in Freiheit gesetzt. Es wurde in Äther gesammelt und nach dem Trocknen des Äthers über Kaliumhydroxyd und Verdampfen des Äthers das Amin in fast quantitativer Ausbeute vom Siedepunkt 205—207°/14 mm erhalten. Sein Chlorhydrat schmolz bei 145°.

2. *β-(Phenylpropyl)-β-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthylamin.*

$$C_6H_5 \cdot (CH_2)_3 \cdot \underset{\displaystyle C_6H_3=(OCH_3)_2(-3,4)}{\underset{|}{CH}} \cdot CH_2 \cdot NH_2$$

Zu einer Suspension von 42,5 g 3,4-Dimethoxy-benzylzyanid und 26 g Zimtaldehyd in 150 ccm 96%igem Alkohol wurde eine Lösung von 0,6 g Natrium in 60 ccm 96%igem Alkohol gegeben. Das bald darauf ausfallende α-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-α-zyan-δ-phenyl-butadien wurde mit Wasser und Alkohol gewaschen und in einer Ausbeute von 86% d. Th. erhalten. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol lag sein Schmelzpunkt bei 126°.

8,15 g dieser Zyanverbindung wurden in 75 ccm Eisessig gelöst und die Lösung nach Zugabe von 3,7 ccm 37%iger Salzsäure und 6 g Kohlekatalysator, der 2 g Palladium enthielt, unter den beim voranstehenden Versuch angegebenen Bedingungen hydriert. Nach 48 Stunden war die Hydrierung beendet. Die Aufarbeitung, die wie beim Versuch 1 erfolgte, ergab 7,2 g des angestrebten Amins vom Siedepunkt 146—147°/14 mm, das sind 86% d. Th.

Das Chlorhydrat schmolz bei 149°.

8,43 mg Sbst.: 0,302 ccm N_2 (19°, 764 mm)

$C_{19}H_{26}O_2NCl$: (335,668). Ber.: N 4,17%

Gef.: N 4,18%

3. *β-(Phenylpropyl)-β-(3,4-diäthoxy-phenyl)-äthylamin.*

$$C_6H_5\text{-}(CH_2)_3 \cdot \underset{\displaystyle C_6H_3 : (OC_2H_5)_2(-3,4)}{\underset{|}{CH}} \cdot CH_2NH_2$$

38 g 3,4-Diäthoxy-benzylzyanid und 24 g Zimteldehyd wurden in 100 ccm 96%igem Alkohol suspendiert und mit einer Lösung von 0,45 g Natrium in 50 ccm 96%igem Alkohol versetzt. Das α-(3,4-Diäthoxy-phenyl)-α-zyan-δ-phenyl-butadien fiel nach 12stündigem Stehen im Eisschrank aus, es wurde mit Wasser und Alkohol gewaschen und aus Alkohol umkristallisiert. Die Ausbeute betrug 75% d. Th., der Schmelzpunkt lag bei 112°.

Eine Lösung von 30 g der Zyanverbindung in der zehnfachen Menge Eisessig wurde nach Zusatz von 13 ccm 37%iger Salzsäure mit 19 g Kohlekatalysator, enthaltend 7 g Palladium, unter den oben angegebenen Bedingungen hydriert. Dauer der Hydrierung: 54 Stunden. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei den voranstehenden Versuchen. Das gewünschte Amin wurde in einer Ausbeute von 91% d. Th. erhalten; sein Siedepunkt lag bei 170—172°/0,02 mm.

Sein Chlorhydrat schmolz bei 89°.

9,477 mg Sbst: 0,3332 ccm N_2 (19°, 763 mm)

$C_{21}H_{30}O_2NCl$: (363,708). Ber.: N 3,85%

Gef.: N 4,09%

Außer den Hydrierungen in eisessig-salzsaurer Lösung versuchte ich solche in eisessig-schwefelsaurer Lösung. Ferner ließ ich in einem Falle Wasserstoff, entwickelt aus Natrium und Alkohol, einwirken auf das durch partielle katalytische Hydrierung des α, δ-Diphenyl-α-zyan-butadien in nahezu quantitativer Ausbeute gewonnene α, δ-Diphenyl-butyl-zyanid.

Hydrierung von α, δ-Diphenyl-α-zyan-butadien in eisessig-schwefelsaurer Lösung.

Eine Suspension von 23,1 g des oben genannten Butadienderivates in 350 ccm Eisessig wurde nach Zugabe von 4 ccm konz. Schwefelsäure mit 14 g Kohlekatalysator, der 2 g Palladium enthielt, bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach 12 Stunden war die

Hydrierung beendet. Bei der Aufarbeitung zeigte sich, daß ein großer Teil des entstandenen Reaktionsproduktes in Gegenwart von verdünnter Salzsäure in Äther löslich war. Während das auf die übliche Art aufgearbeitete Amin bei 205—207°/14 mm überging, siedete das sehr dickflüssige Nebenprodukt bei dem gleichen Druck bei 330—335°. Die Ausbeute an dem angestrebten Amin betrug 51% d. Th.

Reduktion von α, δ-Diphenyl-butyl-zyanid mit Natrium und Alkohol.

11,75 g der genannten Zyanverbindung wurden in 150 ccm absolutem Alkohol gelöst und am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Im Laufe einer halben Stunde wurden 6 g Natrium zugegeben und darauf noch kurze Zeit weiter erhitzt. Nach dem Erkalten wurde der Alkohol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand vorsichtig mit verdünnter Salzsäure übersättigt. Die salzsaure Lösung wurde zweimal mit Äther geschüttelt, alsdann mit überschüssiger Kalilauge versetzt und das ausgeschiedene Amin in Äther gesammelt. Als Rückstand der ätherischen Lösung wurden 0,5 g Amin erhalten, was einer Ausbeute von 4% d. Th. entspricht. Das daraus gebildete Chlorhydrat zeigte den geforderten Schmelzpunkt von 145°.

Sekundäre Monoamine.

N-Methyl-β-(phenylpropyl)-β-phenyl-äthylamin.

$$C_6H_5 . (CH_2)_3 . \underset{\displaystyle C_6H_5}{\overset{\displaystyle |}{C}}H . CH_2 . NH . CH_3$$

23,9 g β-(Phenylpropyl)-β-phenyläthylamin wurden in Anlehnung an die Vorschrift, die K. Kindler und W. Peschke[15] für die Bereitung von N-Methyl-homopiperonylamin geben, mit 10,6 g Benzaldehyd umgesetzt. Von der unter Wärmetönung gebildeten Benzalverbindung wurde das Wasser im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wurde mit einer Lösung von 12,6 g frisch destilliertem Dimethylsulfat in 25 ccm Benzol versetzt und das Gemisch im Ölbad unter Schutz gegen Feuchtigkeit 2½ Stunden auf 90° erhitzt. Es hatte sich in dieser Zeit kein Sulfat abgeschieden; nach Zusatz von 200 ccm 80%igem Alkohol wurde 1 Stunde auf dem Wasserbad erhitzt. Alsdann wurden Alkohol und Benzol unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Benzaldehyd wurde durch Wasserdampfdestillation entfernt, der Rückstand mit überschüssiger Kalilauge versetzt und das Amin in Äther gesammelt. Nach dem Trocknen über festem Kaliumhydroxyd und Abdunsten des Äthers wurde zweimal fraktioniert. Dabei ging die Hauptmenge bei 199—200°/12 mm über; das Amin wurde in einer Ausbeute von 83% d. Th. erhalten.

Sein Chlorhydrat schmolz nach zweimaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser bei 132°; der Mischschmelzpunkt mit dem Chlorhydrat des primären Amins, von dem ausgegangen war, lag bei 105°.

---

[15] K. Kindler und W. Peschke: Arch. **270**, 356 (1932).

4,285 mg Sbst.: 11,77 mg CO_2 3,135 mg H_2O
6,140 mg Sbst.: 0,272 ccm N_2 (25°, 757 mm)
0,1051 g Sbst. verbrauchten 3,583 ccm n/10 $AgNO_3$ – 0,0127 g Cl
$C_{18}H_{24}NCl$: (289,652) Ber.: C 74,57%; H 8,35; N 4,84; Cl 12,26
Gef.: C 74,91%; H 8,18; N 5,01; Cl 12,10

N-Cyclohexyl-4-methoxy-benzylamin.

C_6H_{11}-NH-CH_2-C_6H_4-OCH_3

Eine Lösung von 27,2 g Anisaldehyd und 20 g Cyclohexylamin in 30 ccm Benzol wurde 10 Minuten auf 60° erwärmt, über Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat nach Zugabe von 2 g Palladium-mohr bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach 36 Stunden waren 80% der berechneten Menge Wasserstoff aufgegenommen; es fand auch nach dem Zusatz von weiteren Mengen Katalysator keine Wasserstoffaufnahme statt. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator wurde die benzolische Lösung mit Äther gestreckt und einige Male mit verd. Salzsäure ausgeschüttelt. Hierbei fiel das Chlorhydrat des gewünschten sekundären Amins aus. Es wurde auf einer Nutsche gesammelt, mit Wasser und Äther gewaschen und schmolz nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser bei 198°. Die Ausbeute betrug 54% d. Th.

6,55 mg Sbst: 0,324 ccm N_2 (22°, 757 mm)
$C_{14}H_{22}ONCl$: (255,637). Ber.: N 5,50%
Gef.: N 5,65%

N-Cyclohexyl-3,7-dimethyl-octylamin.

$$C_6H_{11}.NH.CH_2.CH_2.\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}.(CH_2)_3\text{-}\underset{\displaystyle CH_3}{\underset{|}{CH}}.CH_3$$

Eine Lösung von 14 g Citral und 7,5 g Cyclohexylamin in 40 ccm absolutem Alkohol wurde nach 30 Minuten langem Erwärmen auf 60° mit 5 g Bariumsulfat-Palladium-Katalysator, der in der Folge kurz als B-Katalysator bezeichnet wird, bei den im voranstehenden Versuch angegebenen Bedingungen hydriert. Nach 2 Stunden war die Hydrierung beendet. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Abdestillieren des Alkohols wurde der Rückstand mit verdünnter Salzsäure und Äther behandelt. Das sich hierbei bildende Chlorhydrat war sehr schwer löslich; es wurde auf eine Nutsche gebracht, mehrfach mit Äther und Wasser gewaschen und hatte nach zweimaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser einen Schmelzpunkt von 154 bis 155°. Die Ausbeute betrug 40% d. Th.; 50% des angewandten Cyclohexylamins wurden zurückgewonnen.

6,20 mg Sbst.: 0,276 ccm N_2 (22°, 757 mm)
$C_{16}H_{34}NCl$: (275,730). Ber.: N 5,08%
Gef.: N 5,08%

N-Phenylpropyl-α-phenyl-γ-phenyl-propylamin.

$$C_6H_5 . (CH_2)_3 . NH . \underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{|}{CH}} . CH_2 . CH_2 . C_6H_5$$

Eine Lösung von 10,55 g α,γ-Diphenyl-propylamin und 6,6 g Zimtaldehyd in 20 ccm Methanol wurde nach 12stündigem Stehen bei Zimmertemperatur mit 3 g B-Katalysator bei den bisher eingehaltenen Bedingungen hydriert. Nach 2 Stunden war die erforderliche Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand mit verdünnter Salzsäure behandelt. Da sich zeigte, daß das Chlorhydrat in feuchtem Äther beträchtlich löslich ist, wurde die salzsaure Lösung nur mit wenig Äther gewaschen. Das mit Kalilauge abgeschiedene Amin wurde in Äther aufgenommen, über Kaliumhydroxyd getrocknet und mit ätherischer Salzsäure als Chlorhydrat gefällt. Es wurde in einer Ausbeute von 80% d. Th. erhalten und hatte nach zweimaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser einen Schmelzpunkt von 125°.

4,73 mg Sbst.: 0,166 ccm N_2 (20°, 761 mm)

$C_{24}H_{28}NCl$: (365,683). Ber.: N 3,83%

Gef.: N 4,07%

Diamine.

I. Umsetzung primärer und sekundärer Monoamine mit Diäthylamino-äthylchlorid.

Bereitung des β-Diäthylamino-äthylalkohols.

$$HO . CH_2 . CH_2 . N . (C_2H_5)_2$$

Nach W. W. Hartmann[16] erhält man Diäthylamino-äthylalkohol durch mehrstündiges Erhitzen von äquimolekularen Mengen Diäthylamin und Äthylenchlorhydrin in einer Ausbeute von 68 bis 70% d. Th.. Die Ausbeute läßt sich auf 87% d. Th. steigern, wenn man Äthylenchlorhydrin mit der doppelten Menge Diäthylamin 24 Stunden im eingeschmolzenen Rohr auf 115° erhitzt, nach dem Erkalten vorsichtig mit 50% Natronlauge übersättigt und mit Äther aufnimmt. Der gewünschte Alkohol siedete bei 59 bis 60°/15 mm. Das im Überschuß angewandte Diäthylamin konnte zurückgewonnen werden.

Bereitung des Chlorhydrats vom β-Diäthylamino-äthylchlorid.

$$Cl . CH_2 . CH_2 . N . (C_2H_5)_2 . HCl$$

Nach der Vorschrift von K. H. Slotta[17] wurden 10 g β-Diäthylamino-äthylalkohol, gelöst in 50 ccm Benzol, tropfenweise versetzt mit einer

[16] W. W. Hartmann: C 1935 I, 2157.
[17] K. H. Slotta: B. 68, 758 (1935).

Lösung von 20 g Thionylchlorid in 50 ccm Benzol. Nach beendetem Zutropfen wurde die Reaktion durch zweistündiges Erhitzen auf dem Wasserbade zu Ende geführt und das entstandene Chlorhydrat des β-Diäthylamino-äthylchlorids im Vakuum vom Benzol befreit. Es zeigte den geforderten Schmelzpunkt von 212°.

1. *N-(Diäthylaminoäthyl)-α,γ-diphenyl-propylamin.*

$$C_6H_5 . CH_2 . CH_2 . \underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{|}{CH}} . NH . CH_2 . CH_2 . N{:}(C_2H_5)_2$$

Aus 8,6 g Chlorhydrat des β-Diäthylamino-äthylchlorids wurde durch gesättigte Pottaschelösung unter Eiskühlung das Amin in Freiheit gesetzt, in Äther gesammelt, über Pottasche getrocknet und der Äther verdunstet. Die dabei erhaltenen 6,8 g Diäthylamino-äthylchlorid wurden zusammen mit 10,5 g α,γ-Diphenylpropylamin in 20 ccm Dioxan gelöst und die Lösung 48 Stunden im eingeschmolzenen Rohr auf 120° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und die salzsaure Lösung des Rückstandes mit Äther gewaschen. Sodann wurde sie mit verdünnter Natronlauge ganz schwach alkalisch gemacht und zweimal, zur Entfernung nicht umgesetzten Monoamins, mit wenig Äther gewaschen. Durch Übersättigen mit konz. Kalilauge wurde das Diamin abgeschieden, in Äther aufgenommen und über Kaliumhydroxyd getrocknet. Nach dem Verdunsten des Äthers wurde der Rückstand zweimal fraktioniert destilliert, wobei der Vorlauf, der unter 215°/12 mm überging, verworfen wurde. Die Hauptmenge siedete zwischen 215 bis 219°/12 mm; im Hochvakuum lag der Siedepunkt bei 155°/0,01 mm. Die Ausbeute betrug 65% d. Th.

4,825 mg Sbst.: 14,417 mg CO_2 4,183 mg H_2O
$C_{21}H_{30}N_2$: (310,250). Ber.: C 81,29% H 9,68%
Gef.: C 81,50% H 9,70%

Das Chlorhydrat des Diamins ist hygroskopisch; sein Pikrat schmolz bei 170°.

5,73 mg Sbst.: 0,750 ccm N_2 (26°, 757 mm)
$C_{33}H_{36}O_{14}N_8$: (768,35). Ber.: N 14,58%
Gef.: N 14,80%

2. *N-(Diäthylaminoäthyl)-α-(4-methoxyphenyl)-γ-(4-methoxyphenyl)-propylamin.*

$$4\text{-}CH_3O . C_6H_4 . CH_2 . CH_2 . \underset{\displaystyle C_6H_4 . OCH_3(4)}{\underset{|}{CH}} . NH . CH_2 . CH_2 . N{:}(C_2H_5)_2$$

Eine Lösung von 11,8 g α-(4-Methoxyphenyl)-γ-(4-methoxyphenyl)-propylamin und 6 g frisch bereitetem Diäthylamino-äthylchlorid in 20 ccm

Dioxan wurde 44 Stunden im eingeschmolzenen Rohr auf 130° erhitzt. Die Aufarbeitung erfolgte wie beim voranstehenden Versuch. Von einer Destillation im Wasserstrahlvakuum mußte abgesehen werden, da sich dieses Diamin hierbei zersetzte; es wurde zweimal im Hochvakuum fraktioniert. Ausbeute 63% d. Th. Siedepunkt 180 bis 185°/0,02 mm.

5,012 mg Sbst.: 13,531 mg CO_2 4,058 mg H_2O

$C_{23}H_{34}O_2N_2$: (370,281). Ber.: C 74,60% H 9,19%

Gef.: C 74,36% H 9,06%

Das Pikrat hatte einen Schmelzpunkt von 177°.

6,035 mg Sbst.: 0,709 ccm N_2 (20°, 761 mm)

$C_{35}H_{40}O_{16}N_8$: (828,376). Ber.: N 13,53%

Gef.: N 13,60%

3. *N-(Diäthylaminoäthyl)-α-(4-methoxyphenyl)-γ-(3,4-methylendioxy-phenyl)-propylamin.*

$$3,4\text{-}CH_2{:}O_2{:}C_6H_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle C_6H_4 \cdot OCH_3(\text{-}4)}{\underset{|}{CH}} \cdot NH \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot N{:}(C_2H_5)_2$$

10,7 g α-(4-Methoxyphenyl)-γ-(3,4-methylendioxy-phenyl)-propylamin wurden in 20 ccm Dioxan gelöst und nach Zugabe von 5,1 g Diäthylaminoäthylchlorid 48 Stunden im eingeschmolzenen Rohr auf 120° erhitzt. Nach der Aufarbeitung, die wie bei den bisher bereiteten Diaminen erfolgte, wurde das Reaktionsprodukt im Hochvakuum destilliert. Nach der Abtrennung eines Vorlaufes von 3 g wurden 9 g des gewünschten Diamins vom Siedepunkt 200 bis 205°/0,01 mm erhalten, was einer Ausbeute von 64% d. Th. entspricht.

3,035 mg Sbst.: 8,04 mg CO_2 2,21 mg H_2O

$C_{23}H_{32}O_3N_2$: (384,266). Ber.: C 71,87% H 8,33%

Gef.: C 72,27% H 8,15%

Das Pikrat schmolz bei 170°.

5,992 mg Sbst.: 0,690 ccm N_2 (18,5°, 760 mm)

$C_{35}H_{38}O_{17}N_8$: (842,364). Ber.: N 13,30%

Gef.: N 13,38%

4. *N-(Diäthylaminoäthyl)-α-(4-methoxyphenyl)-γ-(3,4-diäthoxyphenyl)-propylamin.*

$$3,4\text{-}(C_2H_5O)_2{:}C_6H_3 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot \underset{\displaystyle C_6H_4 \cdot OCH_3(\text{-}4)}{\underset{|}{CH}} \cdot NH \cdot CH_2CH_2 \cdot N{:}(C_2H_5)_2$$

Zu einer Lösung von 11 g α-(4-Methoxyphenyl)-γ-(3,4-diäthoxyphenyl)-propylamin in 25 ccm Dioxan wurden 4,6 g Diäthylamino-äthyl-

chlorid gegeben und das Reaktionsgemisch 48 Stunden im Rohr auf 120° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde zweimal im Hochvakuum fraktioniert; die Hauptmenge ging zwischen 190 und 193°/0,01 mm über. Ausbeute 60% d. Th.

4,385 mg Sbst.: 11,695 mg CO_2 3,50 mg H_2O
4,780 mg Sbst.: 0,270 ccm N_2 (20°, 762 mm)
$C_{26}H_{40}O_3N_2$: (428,336). Ber.: C 72,84% H 9,41% N 6,54%
Gef.: C 72,74% H 8,93% N 6,51%

5. *N-(Diäthylaminoäthyl)-β-(phenyl-propyl)-β-phenyläthylamin.*

$$C_6H_5 . (CH_2)_3 . \underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{|}{CH}} . CH_2 . NH . CH_2 . CH_2 . N(C_2H_5)_2$$

Eine Lösung von 9,56 g β-(Phenylpropyl)-β-phenyläthylamin und 5,5 g Diäthylamino-äthylchlorid in 20 ccm Dioxan wurde 40 Stunden auf 115° im eingeschmolzenen Rohr erhitzt. Nach der bei Versuch 1 beschriebenen Aufarbeitung wurde das Diamin mehrere Male fraktioniert, wobei die Hauptmenge zwischen 248 und 256°/14 mm überging. Ausbeute: 60% d. Th.

5,200 mg Sbst.: 15,57 mg CO_2 4,670 mg H_2O
7,682 mg Sbst.: 0,553 mg N_2 (19°, 761 mm)
$C_{23}H_{34}N_2$: (338,281). Ber.: C 81,66% H 10,06% N 8,28%
Gef.: C 81,70% H 10,05% N 8,19%

6. *N-(Diäthylaminoäthyl)-3-(phenylpropyl-oxy)-4-äthoxy-benzylamin.*

$$\begin{matrix} 3\text{-}C_6H_5 . (CH_2)_3O \\ 4\text{-}C_2H_5 \quad\quad O \end{matrix} > C_6H_3 . CH_2 . NH . CH_2 . CH_2 . N:(C_2H_5)_2$$

12,4 g 3-(Phenylpropyl-oxy)-4-äthoxy-benzylamin und 6,1 g Diäthylaminoäthylchlorid wurden in 20 ccm Dioxan gelöst und 48 Stunden im Rohr auf 120° erhitzt. Die unter Beispiel 1 angegebene Aufarbeitung und nachfolgende zweimalige Destillation im Hochvakuum ergab 10,3 g des angestrebten Diamins vom Siedepunkt 158 bis 160°/0,005 mm, was einer Ausbeute von 62% d. Th. entspricht.

5,242 mg Sbst.: 14,345 mg CO_2 4,390 mg H_2O
6,450 mg Sbst.: 0,404 mg N_2 (19°, 765 mm)
$C_{24}H_{36}O_2N_2$: (384,306). Ber.: C 74,94% H 9,44% N 7,29%
Gef.: C 74,63% H 9,47% N 7,30%

7. *N-(Diäthylaminoäthyl)-β-phenyl-γ-[3-(phenylpropyl-oxy)-4-äthoxy-phenyl]-propylamin* und *N-[Di-(diäthylaminoäthyl)]-β-phenyl-γ-[3-(phenylpropyl-oxy)-4-äthoxy-phenyl]-propylamin.*

$$3\text{-}C_6H_5 . (CH_2)_3 . O \\ 4 - C_2H_5 . O > C_6H_3 . CH_2 . CH(C_6H_5) . CH_2 . NH . CH_2 . CH_2 . - N:(C_2H_5)_2$$

und

$$3\text{-}C_6H_5 . (CH_2)_3 . O \\ 4 - C_2H_5 . O > C_6H_3 . CH_2 . CH(C_6H_5) . CH_2 . N:[CH_2 . CH_2 . - N:(C_2H_5)_2]_2.$$

Zu einer Lösung von 12 g β-Phenyl-γ-[3-(phenylpropyl-oxy)-4-äthoxy-phenyl]-propylamin in 25 ccm Dioxan wurden 4,15 g Diäthylamino-äthylchlorid gegeben und das Gemisch 50 Stunden im Rohr auf 135° erhitzt. Nach der üblichen Aufarbeitung wurde das Reaktionsprodukt im Hochvakuum destilliert; bis 190°/0,01 mm wurde der Vorlauf abgetrennt. Die Hauptmenge 10,5 g destillierte zwischen 190 und 210°/0,01 mm als ein dickflüssiges Öl. Bei einer nochmaligen Destillation wurden die Fraktionen von 195 bis 198° und 205 bis 207° in einer Menge von je 2 g gesondert aufgefangen. Nach der Analyse liegt in der ersten Fraktion das gewünschte Diamin und in der zweiten das zugehörige Triamin vor. Dieses ist aus jenem dadurch entstanden, daß ein zweiter Diäthylamino-äthylrest eingetreten ist.

Analyse des Triamins (Formel s. i. d. Überschrift):

4,029 mg Sbst.: 11,50 mg CO_2 3,44 mg H_2O

2,60 mg Sbst.: 0,161 ccm N_2 (18°, 760 mm)

$C_{38}H_{57}O_2N_3$: (587,484). Ber.: C 77,62%, H 9,78%, N 7,15%

Gef.: C 77,84%, H 9,56%, N 7,21%

Stickstoffbestimmung des Diamins (Formel s. i. d. Überschrift):

3,20 mg Sbst.: 0,156 ccm N_2 (18°, 761 mm)

$C_{32}H_{44}O_2N_2$: (488,366). Ber.: N 5,73%

Gef.: N 5,67%

8. *N-(Diäthylaminoäthyl)-β-(4-methylbenzyl)-β-(naphtyl-2)-äthylamin.*

$$C_{10}H_7 . CH(CH_2 . C_6H_4 . CH_3(-4)) . CH_2 . NH . CH_2 . CH_2 . N:(C_2H_5)_2$$

Eine Lösung von 6,9 g β-(4-Methylbenzyl)-β-(naphtyl-2)-äthylamin und 3,45 g Diäthylamino-äthylchlorid in 20 ccm Dioxan wurde 60 Stunden

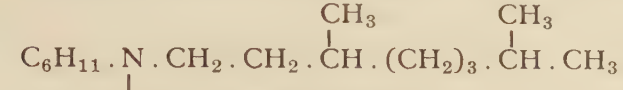
im Rohr auf 120° erhitzt. Die Aufarbeitung und Destillation im Hochvakuum ergab 6,5 g Diamin vom Siedepunkt 186 bis 190°/0,01 mm, das ist eine Ausbeute von 69% d. Th.

2,60 mg Sbst.: 0,170 ccm N_2 (18°, 762 mm)

$C_{26}H_{34}N_2$: (374,281). Ber.: N 7,49%

Gef.: N 7,63%

9. *N-(Diäthylaminoäthyl)-N-cyclohexyl-3,7-dimethyl-octylamin.*



5 g N-Cyclohexyl-3,7-dimethyl-octylamin und 2,9 g Diäthylamino-äthylchlorid wurden in 15 ccm Dioxan gelöst und 48 Stunden im Rohr auf 140° erhitzt. Bei der Aufarbeitung fiel das Chlorhydrat des unveränderten sekundären Amins in einer Menge von 2 g aus; die Abtrennung der letzten Anteile des Ausgangsmaterials erfolgte durch Benzoylierung:

Eine Lösung von 3,5 g Rohprodukte in 20 ccm Äther wurde mit 25 ccm 50%iger Kalilauge und 1,5 g Benzoylchlorid ½ Stunde geschüttelt. Darauf wurde das gewünschte tertiäre Diamin der ätherischen Lösung durch Schütteln mit verdünnter Salzsäure entzogen. Aus der salzsauren Lösung wurde das Diamin in der üblichen Weise gewonnen. Ausbeute: 3 g vom Siedepunkt 122 bis 125°/0,005 mm, das sind 43% d. Th.

4,124 mg Sbst.: 11,780 mg CO_2 5,030 mg H_2O

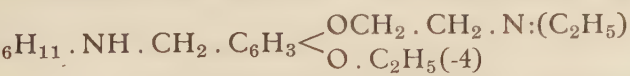
1,940 mg Sbst.: 0,139 ccm N_2 (18°, 760 mm)

$C_{22}H_{46}N_2$: (338,375). Ber.: C 78,02%, H 13,70%, N 8,28%

Gef.: C 77,90%, H 13,65%, N 8,34%

II. Diamine aus dem 3-(Diäthylaminoäthoxy)-4-äthoxy-benzaldehyd.

N-Cyclohexyl-3-(diäthylaminoäthoxy)-4-äthoxy-benzylamin.



10 g Isovanirom wurden in einer Lösung von 2,9 g Natrium in 125 ccm absolutem Alkohol suspendiert. Hierzu wurden 12 g Chlorhydrat des Diäthylamino-äthylchlorids (15% Überschuß) gegeben und das Gemisch 24 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Vom Kochsalz wurde abfiltriert, der Alkohol im Vakuum entfernt und der Rückstand nach Übersättigen mit 5%iger Natronlauge mit Äther ausgezogen. Die ätherische Lösung wurde alsdann zur Entfernung von nicht umgesetztem Isovanirom mehrere Male mit verdünnter Natronlauge gewaschen. Auf diese Weise wurden 4,5 g Isovanirom zurückgewonnen. Die ätherische Lösung

wurde über Natriumsulfat getrocknet und nach dem Verdunsten des Äthers im Wasserstrahlvakuum destilliert. Nach dem Abtrennen eines Vorlaufs von Diäthylaminoäthylchlorid wurde das gewünschte Reaktionsprodukt in einer Ausbeute von 40% d. Th. vom Siedepunkt 242 bis 244°/15 mm erhalten. Es empfiehlt sich jedoch, im Hochvakuum zu destillieren, da bei der hohen Temperatur eine teilweise Zersetzung eintrat. Der Siedepunkt im Hochvakuum lag bei 145 bis 150°/0,01 mm.

Das Chlorhydrat schmolz bei 145 bis 146°.

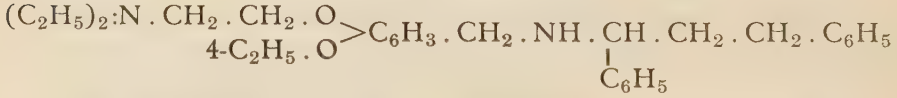
Eine Lösung von 11 g des erhaltenen Aminoaldehyds in 30 ccm Methanol wurde nach Zugabe von 4 g Cyclohexylamin 15 Minuten auf 50° erwärmt. Das Gemisch wurde mit 2 g B-Katalysator bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach ½ Stunde war die erforderliche Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde im Vakuum vom Alkohol befreit und die salzsaure Lösung des Rückstandes mit Äther gewaschen. Das auf die übliche Weise freigemachte Amin siedete bei zweimaligem Fraktionieren im Hochvakuum zwischen 165 und 168°/0,01 mm. Ausbeute: 65% d. Th. Das Dichlorhydrat schmolz bei 160°.

9,470 mg Sbst.: 0,535 ccm N_2 (19°, 763 mm)

$C_{21}H_{38}O_2N_2Cl_2$: (421,236). Ber. N 6,65%

Gef.: N 6,58%

N-(α,γ-Diphenyl-propyl)-3-(diäthylaminoäthoxy)-4-äthoxy-benzylamin.



Eine Lösung von 10 g des beim voranstehenden Versuche benutzten Aldehyds und 8 g α,γ-Diphenyl-propylamin in 50 ccm Methanol wurde 15 Minuten auf 50° erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde nach Zugabe von 2 g B-Katalysator bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach 2 Stunden war die Hydrierung beendet. Die Aufarbeitung und nachfolgende Destillation im Hochvakuum ergab 13 g des gewünschten Diamins vom Siedepunkt 185 bis 187°/0,05 mm, das sind 68% d. Th.

4,661 mg Sbst.: 13,315 mg CO_2 3,650 mg H_2O

3,29 mg Sbst.: 0,173 ccm N_2 (19°, 766 mm)

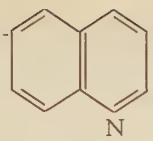
$C_{30}H_{40}O_2N_2$: (460,328). Ber.: C 78,20%, H 8,75%, N 6,08%

Gef.: C 77,91%, H 8,75%, N 6,19%

III. Amine der 6-Methoxy-γ-chinolyl-reihe.

Zu diesem Abschnitt gebrauche ich folgende Abkürzung:

Chi = CH_3O-



N

Chininsäure-äthylester.

Chi—$COOC_2H_5$

Nach P. Rabe[18] wurden 150 g Chininsäure mit 1,5 Ltr. 6%iger alkoholischer Salzsäure (absoluter Alkohol) 14 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Abdestillieren des Alkohols im Vakuum und Überschichten des Rückstandes mit Äther wurde mit eisgekühlter 15%iger Sodalösung versetzt, der Ester in Äther gesammelt und die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde der Äther abdestilliert und der gewünschte Ester vom Schmelzpunkt 69° in einer Ausbeute von 91% d. Th. erhalten.

6-Methoxy-γ-chinoloyl-essigester.

Chi — $CO.CH_2.COOC_2H_5$

Die Darstellung dieses Esters erfolgte in Anlehnung an die Vorschrift, die P. Rabe und K. Kindler[19] für die Kondensation des N-Benzoyl-homocincholoipon-esters mit Chininsäureester gegeben haben.

44 g Essigester, der durch mehrmaliges Schütteln mit Sodalösung, Wasser und einer 50%igen Kalziumchloridlösung gewaschen, über Chlorkalzium getrocknet und über Phosphorpentoxyd destilliert war, wurden mit 100 g trocknem Chininsäureester und 30 g Natriumäthylat unter Rühren mit Rührverschluß und unter Rückfluß 16 Stunden auf 80° erhitzt. Das Natriumäthylat war nach der Vorschrift von J. W. Brühl[20] durch Einwirkung der berechneten Menge absoluten Alkohols auf das in Xylol fein zerstäubte Natrium bereitet und durch Abdekantieren vom Xylol befreit worden.

Die Aufarbeitung erfolgte nach der Rabeschen Vorschrift: Das Reaktionsprodukt wurde mit Eiswasser, verdünnter Natronlauge und Äther versetzt, das Gemisch durchgeschüttelt und die ätherische Lösung, die die unveränderten Ester enthielt, abgetrennt. Aus der wäßrig-alkalischen Lösung wurde durch Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure bis zur lackmussauren Reaktion das Reaktionsprodukt gefällt, auf einer Nutsche gesammelt und auf Ton getrocknet. Es wurden 75 g vom Schmelzpunkt 84° erhalten, das sind 63% d. Th. Die ätherische Lösung und das Filtrat vom Reaktionsprodukt wurden auf unangegriffenen Chininsäureester verarbeitet.

---

[18] P. Rabe: B. **64**, 2493 (1930).
[19] P. Rabe und K. Kindler: B. **52**, 1843 (1919) und B. **64**, 2497 (1930).
[20] J. W. Brühl: B. **37**, 2066 (1904).

(6-Methoxy-γ-chinolyl)-methyl-keton.

Chi — $CO.CH_3$

Nach der Vorschrift, die P. Rabe und R. Pasternick[21] für die Bereitung von β-(6-Methoxy)-γ-chinolyläthylketon geben, wurden 75 g des 6-Methoxy-γ-chinoloyl-essigesters mit 400 ccm 25%iger Schwefelsäure 2 Stunden auf dem Wasserbade erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde sodann sodaalkalisch gemacht und das gebildete Keton mit Äther gelöst.

Die über Pottasche getrocknete Lösung ergab beim Eindunsten das Keton in quantitativer Ausbeute. Schmelzpunkt 91°.

(6-Methoxy-γ-chinolyl)-methyl-ketoxim.

Chi — $C:(NOH).CH_3$

Eine Lösung von 30 g 6-Methoxy-γ-chinolyl-methylketon in 150 ccm 96%igem Alkohol wurde mit 18 g Hydroxyl-aminchlorhydrat und 21,6 g Natriumbikarbonat 46 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Nach dem Abfiltrieren vom Kochsalz wurde das Oxim aus dem heißen Filtrat durch Zugabe von Wasser in einer Ausbeute von 91% d. Th. gefällt. Der Schmelzpunkt lag nach Umkristallisieren aus Methanol bei 152°.

α-(6-Methoxy-γ-chinolyl)-äthylamin.

$$\text{Chi} - \underset{\displaystyle CH_3}{\overset{\displaystyle CH.NH_2}{|}}$$

Die Lösung von 29,5 g (6-Methoxy-γ-chinolyl)-methyl-ketoxim in 300 ccm Eisessig wurde nach Zusatz von 7 ccm konz. Schwefelsäure und 16 g Kohlekatalysator, enthaltend 6 g Palladium, bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach 28 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Im Filtrat vom Katalysator wurde die Schwefelsäure mit Pottasche neutralisiert und der Eisessig im Vakuum abgedunstet. Die salzsaure Lösung des Rückstandes wurde mit überschüssigem Bikarbonat versetzt und zur Entfernung von nicht reduziertem Oxim zweimal mit Äther geschüttelt. Durch Übersättigen mit konz. Kalilauge wurde das Amin abgeschieden und in Äther gesammelt. Der Rückstand der getrockneten Ätherlösung wurde im Wasserstrahlvakuum destilliert; der Siedepunkt des Amins lag bei 202 bis 203°/12 mm; die Ausbeute betrug 70% d. Th. Der Siedepunkt im Hochvakuum lag bei 135 bis 138°/0,01 mm.

Die Chlorhydrate des Diamins waren hygroskopisch, und zwar das Dichlorhydrat stärker als das Monochlorhydrat. Dieses hatte, nach dem Umkristallisieren aus absolutem Alkohol und Trocknen im Hochvakuum bei 100°, einen Schmelzpunkt von 229 bis 230°.

29,60 mg Sbst.: 64,70 mg CO_2 16,00 mg H_2O

3,85 mg Sbst.: 0,382 ccm N_2 (21°, 765 mm)

$C_{12}H_{15}ON_2Cl$: (238,590). Ber.: C 60,35%, H 6,29%, N 11,74%

Gef.: C 59,61%, H 6,05%, N 11,60%

[21] P. Rabe und R. Pasternick: B. **46**, 1034 (1913).

1. N-(4-Methoxybenzyl)-α-(6-methoxy-γ-chinolyl)-äthylamin.

$$\text{Chi} - \underset{\displaystyle \underset{\displaystyle CH_3}{|}}{CH}.NH.CH_2.C_6H_4.OCH_3(-4)$$

Eine Lösung von 2,9 g α-(6-Methoxy-γ-chinolyl)-äthylamin und 3 g Anisaldehyd in 100 ccm absolutem Alkohol wurde 12 Stunden am Rückflußkühler gekocht und das Gemisch nach Zusatz von 2 g B-Katalysator bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach 2 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde im Vakuum vom Lösungsmittel befreit und die salzsaure Lösung des Rückstandes mit Äther gewaschen. Das Reaktionsprodukt wurde mit überschüssiger Bikarbonatlösung gefällt und in Äther gelöst. Der Rückstand der getrockneten ätherischen Lösung wurde im Hochvakuum destilliert, wobei 2,5 g des gewünschten Amins vom Siedepunkt 175 bis 178°/0,01 mm erhalten wurden. Ausbeute: 55% d. Th.

Auch von diesem Amin war das Monochlorhydrat hygroskopisch; sein Schmelzpunkt lag bei 208°.

4,69 mg Sbst.: 11,405 mg CO_2 2,71 mg H_2O

6,13 mg Sbst.: 0,431 ccm N_2 (22°, 755 mm)

$C_{20}H_{23}O_2N_2Cl$: (358,652). Ber.: C 66,94%, H 6,41%, N 7,81%

Gef.: C 66,32%, H 6,46%, N 8,08%

2. N-(3,4-Dimethoxybenzyl)-α-(6-methoxy-γ-chinolyl)-äthylamin.

$$\text{Chi} - \underset{\displaystyle \underset{\displaystyle CH_3}{|}}{CH}.NH.CH_2.C_6H_3{:}(OCH_3)_2\ (-3,4)$$

3 g α-(6-Methoxy-γ-chinolyl)-äthylamin und 3,3 g Methylvanillin wurden in 100 ccm absolutem Alkohol gelöst und die Lösung 15 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Hierauf wurde sie, nach Zugabe von 2 g B-Katalysator, unter den im Versuch 1 angegebenen Bedingungen hydriert. Nach 2 Stunden war die Hydrierung beendet. Auch die Aufarbeitung erfolgte wie beim voranstehenden Versuch. Das gewünschte Amin ließ sich mit Bikarbonat fällen und wurde im Hochvakuum destilliert; sein Siedepunkt lag bei 176 bis 180°/0,01mm. Ausbeute 62% d.Th.

Das hygroskopische Monochlorchlorid schmolz bei 195°.

5,219 mg Sbst.: 12,280 mg CO_2 3,100 mg H_2O

2,38 mg Sbst.: 0,150 ccm N_2 (23°, 767 mm)

$C_{21}H_{25}O_3N_2Cl$: (388,668). Ber.: C 64,84%, H 6,48%, N 7,21%

Gef.: C 64,17%, G 6,64%, N 7,33%

3. *N-(Phenylpropyl)-α-(6-methoxy-γ-chinolyl)-äthylamin.*

$$\text{Chi} - \underset{\underset{\text{CH}_3}{|}}{\text{CH}}.\text{NH}.(\text{CH}_2)_3.\text{C}_6\text{H}_5$$

Eine Lösung von 2 g α-(6-Methoxy-γ-chinolyl)-äthylamin und 2 g Hydrozimtaldehyd in 75 ccm absolutem Alkohol wurde nach mehrstündigem Kochen am Rückflußkühler und nach Zusatz von 1,5 g B-Katalysator bei den bisher eingehaltenen Bedingungen hydriert. Die Aufarbeitung ergab das gewünschte Amin vom Siedepunkt 172 bis 176°/0,01 mm. Ausbeute 65% d. Th. Das Dichlorhydrat sinterte bei 170° und schmolz bei 190°.

5,314 mg Sbst.: 0,335 ccm N_2 (20°, 759 mm)
$C_{21}H_{26}ON_2Cl_2$: (393,133). Ber.: N 7,13%
Gef.: N 7,18%

4. *N-(3,7-Dimethyl-octyl)-α-(6-methoxy-γ-chinolyl)-äthylamin.*

$$\text{Chi} - \underset{\underset{\text{CH}_3}{|}}{\text{CH}}.\text{NH}.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\underset{\underset{\text{CH}_3}{|}}{\text{CH}}.(\text{CH}_2)_3.\underset{\underset{\text{CH}_3}{|}}{\text{CH}}.\text{CH}_3$$

Eine Lösung von 3,3 g α-(6-Methoxy-γ-chinolyl)-äthylamin und 3,6 g Citral in 100 ccm absolutem Alkohol wurde 14 Stunden am Rückflußkühler zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Gemisch, nach Zugabe von 3 g B-Katalysator, bei den üblichen Bedingungen hydriert. Nach 6 Stunden war die erforderliche Menge Wasserstoff aufgenommen. Nach dem Abfiltrieren vom Katalysator und Abdestillieren des Alkohols blieb ein dunkler, in verdünnter Salzsäure sehr schwer löslicher Rückstand, der sich als das angestrebte Reaktionsprodukt erwies. Nach dem Waschen seiner salzsauren Lösung mit Äther wurde das mit Bikarbonat gefällte Amin in Äther aufgenommen. Die getrocknete ätherische Lösung hinterließ beim Verdunsten das Amin in einer Ausbeute von 52% d. Th. Seine Salze waren äußerst hygroskopisch; auch das Monochlorhydrat zeigte keinen scharfen Schmelzpunkt; bei 50 bis 60° begann es zu sintern.

6,56 mg Sbst.: 0,4116 ccm N_2 (18,5°, 760 mm)
$C_{22}H_{35}ON_2Cl$: (376,756). Ber.: N 7,39%
Gef.: N 7,29%

5. *N-[3-(Diäthylaminoäthoxy)-4-äthoxy-benzyl]-α-(6-methoxy-γ-chinolyl)-äthylamin.*

$$\text{Chi} - \underset{\underset{\text{CH}_3}{|}}{\text{CH}}.\text{NH}.\text{CH}_2.\text{C}_6\text{H}_3 < \begin{matrix} \text{O}.\text{CH}_2.\text{CH}_2.\text{N}:(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \ (-3) \\ \text{O}.\text{C}_2\text{H}_5 \ (-4) \end{matrix}$$

Eine Lösung von 3,75 g α-(6-Methoxy-γ-chinolyl)-äthylamin und 6,2 g 3-(Diäthylaminoäthoxy)-4-äthoxy-benzaldehyd in 100 ccm absolutem Alkohol wurde 24 Stunden am Rückflußkühler gekocht. Das Reaktions-

gemisch wurde alsdann nach Zugabe von 4 g B-Katalysator bei den bisher eingehaltenen Bedingungen hydriert. Nach 8 Stunden war die Hydrierung beendet. Die Aufarbeitung erfolgte wie bei den bisher angeführten Beispielen dieser Reihe. Das Triamin ließ sich jedoch nicht quantitativ mit Bikarbonatlösung fällen; das gelang erst mit verdünnter Natronlauge. Das angestrebte Triamin ließ sich durch zweimaliges Fraktionieren im Hochvakuum reinigen, da die Ausgangsamine wesentlich tiefer siedeten. Der unter 200°/0,01 mm übergehende Vorlauf wurde verworfen; das Reaktionsprodukt wurde in einer Ausbeute von 54% d. Th. erhalten. Siedepunkt 220 bis 225°/0,01 mm.

Die Salze waren sehr hygroskopisch und hatten keinen scharfen Schmelzpunkt. Für die Stickstoffbestimmung wurde das freie Amin verwandt.

4,15 mg Sbst.: 0,334 ccm N_2 (18°, 756 mm)

$C_{27}H_{37}N_3O_3$: (451,313). Ber.: N 9,31%

Gef.: N 9,39%

N-(Diäthylaminoäthyl)-N-(4-aminobenzoyl)-β-(phenylpropyl)-β-phenyl-äthylamin.

$$C_6H_5.(CH_2)_3.\underset{\displaystyle C_6H_5}{\underset{|}{CH}}.\underset{\displaystyle CH_2.CH_2.N:(C_2H_5)_2}{\underset{|}{CH_2}}.N.CO.C_6H_4.NH_2$$

Zu einer Lösung von 4,2 g N-(Diäthylaminoäthyl)-β-(phenylpropyl)-β-phenyl-äthylamin in 25 ccm trockenem reinen Benzol wurden 2,75 g frisch destilliertes 4-Nitro-benzoylchlorid, gelöst in 20 ccm trockenem Benzol, gegeben. Hierbei konnte deutlich eine Wärmetönung festgestellt werden. Das Gemisch wurde 12 Stunden am Rückflußkühler gekocht, darauf die benzolische Lösung mehrmals mit Wasser und verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt, wobei ein Teil des Reaktionsproduktes als salzsaures Salz ausfiel. Es wurde auf einer Nutsche gesammelt, mit Äther gewaschen und aus ihm und der salzsauren Lösung mit überschüssiger Lauge das Amin in Freiheit gesetzt und in Äther gelöst. Der Rückstand der getrockneten ätherischen Lösung ergab das angestrebte N-(Diäthylaminoäthyl)-N-(nitrobenzoyl)-β-(phenylpropyl)-β-phenyl-äthylamin in einer Ausbeute von 63% d. Th.

3 g der erhaltenen Nitroverbindung wurden in 100 ccm Eisessig gelöst und nach Zugabe von 0,75 g Palladium-mohr bei Zimmertemperatur und 2 Atm. Wasserstoffüberdruck hydriert. Nach 4 Stunden war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen. Das Filtrat vom Katalysator wurde im Vakuum vom Eisessig befreit und der Rückstand in verdünnter Salzsäure gelöst. Die Lösung wurde mit Äther gewaschen, das Amin mit überschüssiger Kalilauge gefällt und in Äther gesammelt. Aus der getrockneten ätherischen Lösung wurde mit trockenem Chlorwasserstoff das Chlorhydrat des Amins gefällt, das zur Reinigung zweimal aus absolut alkoholischer Lösung mit trocknem Äther gefällt wurde. Es hatte keinen scharfen Schmelzpunkt, sondern sinterte zwischen 110 bis 120°.

Zur Analyse wurde aus seinem Chlorhydrat die freie Base bereitet, die durch Erwärmen auf 100° im Hochvakuum von anhaftendem Lösungsmittel befreit wurde.

5,285 mg Sbst.: 15,230 mg CO_2 4,195 mg H_2O
2,23 mg Sbst.: 0,1784 ccm N_2 (19°, 763 mm)
$C_{30}H_{39}ON_3$: (457,328). Ber.: C 78,71%, H 8,60%, N 9,19%
Gef.: C 78,59%, H 8,88%, N 9,32%

Ich versichere, daß ich die vorliegende Arbeit ohne fremde Hilfe angefertigt und mich keiner anderen als der von mir angegebenen Hilfsmittel bedient habe.

Hamburg, den 15. November 1938.

Rudolf Meissner.

LEBENSLAUF.

Am 20. Dezember 1908 wurde ich, Karl Rudolf Meissner, in Erfurt geboren. In Braunschweig besuchte ich das Reform-Realgymnasium und erhielt dort im September 1929 das Reifezeugnis. In den nächsten zwei Jahren erlernte ich in Hamburg den Apothekerberuf und bestand im September 1931 die pharmazeutische Vorprüfung in Hamburg. Nach einem weiteren Jahr praktischer Tätigkeit in einer Heidelberger Apotheke studierte ich vom Wintersemester 1932/33 bis zum Sommersemester 1934 einschließlich an der Universität Heidelberg Pharmazie und legte dort im Dezember 1934 die pharmazeutische Prüfung ab. Darauf studierte ich an der Hansischen Universität unter Anrechnung meines Staatsexamens als erstes Verbandsexamen Chemie weiter. Im August 1936 legte ich in Hamburg das zweite Verbandsexamen ab, anschließend begann ich mit der vorliegenden Arbeit.

Während meines Studiums besuchte ich die Vorlesungen und Übungen folgender Professoren und Dozenten: Andreas, Bothe, Fechtig, Freudenberg, Glück, Gundel, Harteck, Jost, Müller, Pakheiser, Schlubach, Schmitthenner, Stolle.